영Family:

PDF	<u>Publication</u>	Pub. Date	Filed	Title				
*	WO9505852A1	1995-03-02		AGENT AGAINST SENSITIVE, HYPERREACTIVE AND HYPOACTIVE STATES OF THE SKIN, FORMS OF ACNE, ATOPIC DERMATITIDES, PSORIASIS, PRURIGO, PHOTODERMATOSES, ICHTHYOSIS AND VIRAL INFECTIONS				
Ø	JP9501925T2	1997-02-25	1994-08-26					
怒	EP0721347A1	1996-07-17	1994-08-26	AGENT AGAINST SENSITIVE, HYPERREACTIVE AND HYPOACTIVE STATES OF THE SKIN, FORMS OF ACNE, ATOPIC DERMATITIDES, PSORIASIS, PRURIGO, PHOTODERMATOSES, ICHTHYOSIS AND VIRAL INFECTIONS				
	DE4328871A1	1995-03-02	1993-08-27	Mittel gegen empfindliche, hyperreaktive Hautzustaende, atopische Dermatiden, Pruritus, Psoriasis Prurigo, Photodermatosen und Ichthyosis				
4 family members shown above								











Nominate this for the Gallery...



Copyright © 1997-2004 The Thomson Corporation

Subscriptions | Web Seminars | Privacy | Terms & Conditions | Site Map | Contact Us | Help

# **BEST AVAILABLE COPY**



RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHION

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent Log (Qui) Work Files Saved Searches My Account

Help

# The Delphion Integrated View

Get Now: PDF | More choices...

Tools: Add to Work File: @rezte new Work File:

View: Expand Details | INPADOC | Jump to: VOP.

Go to: Derwent

Email this to a friend

Hiah Resolution

₱Title:

**EP0721347A1: AGENT AGAINST SENSITIVE. HYPERREACTIVE AND** HYPOACTIVE STATES OF THE SKIN, FORMS OF ACNE, ATOPIC

DERMATITIDES, PSORIASIS, PRURIGO, PHOTODERMATOSES, ICHTHYOSIS

AND VIRAL INFECTIONS[German][French]

PDerwent Title:

Use of antioxidants and cpds. which regulate the endogenous enzymatic

antioxidant system - for treatment of e.g. pruritus, psoriasis, atopic

dermatitis, eczema etc. [Derwent Record]

**8** Country:

**EP** European Patent Office (EPO)

A1 Publ. of Application with search report i (See also: WO09505852)

KEYHANI, Reza;

LANZENDÖRFER. Ghita: SAUERMANN, Gerhard: SCHÖNROCK, Uwe:

STÄB, Franz;

PAssignee:

**Beiersdorf Aktiengesellschaft** 

News, Profiles, Stocks and More about this company

Published / Filed:

1996-07-17 / 1994-08-26

EP1994000925480

Number:

§ IPC Code:

A61K 45/06;

Priority Number:

1993-08-27 **DE1993004328871** 

One or several compounds from the group of the antioxidant agents and/or one or several active substances from the group of active substances capable of regulating or maintaining at a normal level the endogenous energy metabolism and/or the endogenous enzymatic antioxidant system, in particular of the skin, are used to

prevent and treat sensitive, hyperreactive and dermatitis-

predisposed skin, forms of acne, deficient or hypoactive skin due to ageing and manifest atopic dermatitides such as atopic dermatitis, neurodermitis, atopic eczema and seborrheic dermatitis, as well as light-induced dermatoses such as polymorphous photocontact dermatosis, Mallorca acne, photodermatitis, and forms of prurigo, pruritus, psoriasis, acne rosacea, ichthyosis and viral infections such as herpes simplex, herpes zoster or herpes labialis. [French]

**VINPADOC** Legal Status:

Show legal status actions

Get Now: Family Legal Status Report

<sup>♀</sup>Designated

AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL

Country:

10/06/2004

# PCT

# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

## INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:
A61K 45/06
A1
(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/05852
(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum: 2. März 1995 (02.03.95)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP94/02831

- (22) Internationales Anmeldedatum: 26. August 1994 (26.08.94)
- (22) Internationales Anmeidedatum: 26. August 1994 (26.08.94
- (30) Prioritätsdaten:

P 43 28 871.5

27. August 1993 (27.08.93) DE

- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BEIERS-DORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KEYHANI, Reza [IR/DE];
  Lokstedter Steindamm 48 A, D-22529 Hamburg (DE).
  LANZENDÖRFER, Ghita [DE/DE]; Uhlandstrasse 56, D-22087 Hamburg (DE). SAUERMANN, Gerhard [DE/DE];
  Hambrook 14, D-24649 Wiemersdorf (DE). SCHÖNROCK,
  Uwe [DE/DE]; Märgaritenweg 8, D-22844 Norderstedt
  (DE). STÄB, Franz [DE/DE]; Bäckerstrasse 3, D-21379
  Echem (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: AGENT AGAINST SENSITIVE, HYPERREACTIVE AND HYPOACTIVE STATES OF THE SKIN, FORMS OF ACNE, ATOPIC DERMATITIDES, PSORIASIS, PRURIGO, PHOTODERMATOSES, ICHTHYOSIS AND VIRAL INFECTIONS
- (54) Bezeichnung: MITTEL GEGEN EMPFINDLICHE, HYPERREAKTIVE UND HYPOAKTIVE HAUTZUSTÄNDE, AKNEFOR-MEN, ATOPISCHE DERMATIDEN, PSORIASIS, PRURIGO, PHOTODERMATOSEN, ICHIHYOSIS UND VI-RALE INFEKTIONEN

### (57) Abstract

One or several compounds from the group of the antioxidant agents and/or one or several active substances from the group of active substances capable of regulating or maintaining at a normal level the endogenous energy metabolism and/or the endogenous enzymatic antioxidant system, in particular of the skin, are used to prevent and treat sensitive, hyperreactive and dermatitis-predisposed skin, forms of acne, deficient or hypoactive skin due to ageing and manifest atopic dermatitides such as atopic dermatitis, neurodermitis, atopic eczema and seborrheic dermatitis, as well as light-induced dermatoses such as polymorphous photocontact dermatosis, Mallorca acne, photodermatitis, and forms of prurigo, pruritus, psoriasis, acne rosacea, ichthyosis and viral infections such as herpes simplex, herpes zoster or herpes labialis.

### (57) Zusammenfassung.

Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Antioxydantien und/oder einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, zur Prophylaxe und Behandlung von empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, Akneformen, defizitärer oder hypoaktiver Altershaut und von manifesten atopischen Dermatiden wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches Ekzem und Seborrhoeische Dermatitis und lichtinduzierter Dermatosen wie z.B. Polymorphe Lichtdermatose, Mallorca Akne, Photodermatitis, sowie Prurigo-Formen, Pruritus-Formen, Psoriasis-Formen, Rosacea, Ichthyose und viralen Infektionen wie z.B. Herpes simplex, Herpes zoster oder Herpes labialis.

\*\*

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU .	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NB	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Paso	GR	Griechentand	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	ΗU	Ungarn	NZ	Neusceland
BJ :	Benin	IB	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	П	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Ruminien
CA :	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF :	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG :	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH :	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM .	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN (	China	LK	Sri Lanka	TD	Techad
CS '	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ .	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschildstan
DE I	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK I	Dänemark	MD	Republik Moldan	UA	Ukraine
ES S	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI I	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR 1	Prantzeich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

### Beschreibung

Mittel gegen empfindliche, hyperreaktive und hypoaktive Hautzustände, Akneformen, atopische Dermatiden, Psoriasis, Prurigo, Photodermatosen, Ichthyosis und virale Infektionen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Wirkstoffe und Zubereitungen, insbesondere zur topischen Anwendung, die insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung bei empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, Akneformen, sowie defizitärer oder hypoaktiver Altershaut und zur Behandlung von manifesten atopischen Dermatiden wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches Ekzem und seborrhoeische Dermatitis und lichtinduzierter Dermatosen (z.B. Mallorca Akne und insbesondere Polymorphe Lichtdermatose, Photodermatitis), Prurigo-Formen, Pruritus, Psoriasis-Formen, Ichthyose und viralen Infektionen wie z.B. Herpes simplex, Herpes zoster oder Herpes labialis dienen.

Verschiedene pathologische Mechanismen, die das klinische Bild bei empfindlicher, hyperreaktiver Haut, bei Akneformen, bei Atop. Dermatiden, Prurigo-Formen, Psoriasis, Photodermatosen und Ichthyose prägen, werden in der Literatur beschrieben. Jedoch sind bei keiner der genannten Dermatosen die causalen pathologischen Mechanismen und deren Chronologie hinreichend bekannt. Die bisher bekannten Behandlungsmethoden und verabreichten Wirkstoffe führen günstigstenfalls zu einer kurzzeitigen Verbesserung der Symptome. Zur Behandlung werden z.B. UV-Therapie und /oder Chemotherapie (Psoralen, PUVA, Cyclosporin A,

Kortikosteroide, Acyclovir etc.) angewandt mit den bekannten negativen Nebenwirkungen bei wiederholter Applikation.

Aufgabe der Erfindung ist es, diesen unbefriedigenden Stand der Technik zu verbessern und kosmetische, dermatologische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe und Zubereitungen zu schäffen, die zur Prophylaxe und Behandlung bei empfindlicher hyperreaktiver, zu Dermatiden neigende Haut und zur Prophylaxe und Behandlung bei den obengenannten manifesten Dermatosen dienen, ohne die Nebenwirkungen bekannter Mittel, auch bei dauerhafter Anwendung, zu induzieren.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Antioxydantien und/oder einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, zur Prophylaxe und Behandlung von empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, Akneformen, defizitärer oder hypoaktiver Altershaut und von manifesten atopischen Dermatiden wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches Ekzem und Seborrhoeische Dermatitis und lichtinduzierter Dermatosen wie z.B. Polymorphe Lichtdermatose, Mallorca Akne, Photodermatitis, sowie Prurigo-Formen,

Pruritus-Formen, Psoriasis-Formen, Rosacea, Ichthyose und viralen Infektionen wie z. B. Herpes simplex, Herpes zoster oder Herpes labialis.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Zubereitungen, insbesondere topischen Zubereitungen, mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren

Verbindungen aus der Gruppe der enzymatischen und/oder nichtenzymatischen Antioxydantien und/oder einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, zur Prophylaxe und Behandlung von empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, Akneformen, defizitärer oder hypoaktiver Altershaut und von manifesten atopischen Dermatiden wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches Ekzem und Seborrhoeische Dermatitis und lichtinduzierter Dermatosen wie z.B. Mallorca Akne, Photodermatitis und insbesondere Polymorphe Lichtdermatose sowie Prurigo-Formen, Pruritus-Formen, Psoriasis-Formen, Rosacea, Ichthyose und viralen Infektionen, insbesondere von Herpes simplex, Herpes zoster oder Herpes labialis.

Ferner ist Gegenstand der Erfindung die Verwendung von Kombinationen von:

- a) einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der enzymatischen und/oder nichtenzymatischen Antioxidantien und/oder
- b) einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoff-wechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, und
- c) antimikrobiellen Wirkprinzipien, insbesondere antibakterielle und/oder antimykotische und/oder antiviralen Wirkprinzipien,

zur Bekämpfung von Viren und Keimen in und/oder auf der Haut, den Schleimhäuten, in Talg- und Schweißdrüsen sowie

-4-

im Bereich der Haare, des Haarschaftes und Haarfolikels und zur Prophylaxe und Behandlung der vorstehend genannten erfindungsgemäßen Hautzustände oder Erkrankungen, insbesondere aber zur Prophylaxe und/oder Behandlung von empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, defizitärer Altershaut und Prurigo-Formen sowie insbesondere von Akneformen und von manifesten atopischen Dermatiden wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches Ekzem und Seborrhoische Dermatitis, Seborrhoisches Ekzem sowie Pruritus-Formen, Psoriasis-Formen, Ichthyose und viralen Infektionen, insbesondere von Herpes-Infektionen.

Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung die Verwendung von Kombinationen von:

- a) einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der enzymatischen und/oder nichtenzymatischen Antioxidantien und/oder
- b) einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, und
- c) Kortikosteroiden, zur Prophylaxe und Behandlung aller vorstehend genannten erfindungsgemäßen Hautzustände und Erkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Zubereitungen, insbesondere topischen Zubereitungen, mit einem Gehalt an einer Kombination mit antimikrobiellen Wirksprinzipien oder einem oder mehreren antimikrobiellen Wirkstoffen oder mit einer Kombination mit einem oder mehreren Kortikosteroiden zur Propyhlaxe oder Behandlung aller vorstehenden Hautzustände oder Krankheiten.

-5-

Weiterhin sind auch Gegenstand der Erfindung die Kombinationen der Wirkstoffe gemäß der Erfindung, insbesondere die Kombinationen A - F und 1 - 13 sowie deren Kombinationen miteinander.

Zu dem endogenen Energiestoffwechsel zählt z.B. der Pentosephosphatzyklus, die beta-Oxidation von Fettsäuren und der Zitratzyklus.

Zu den endogenen enzymatischen Antioxidantien oder Antioxidanssystemen zählt z.B. das Glutathionredoxystem und das Thioredoxinredoxsystem und das Superoxiddismutasesystem, Cytochrom P450 System, Monooxygenasen und das Katalasesystem.

Zu den antiviralen bzw. antimikrobiellen Wirkprinzipien zählen z. B. Acyclovir, bzw. Gentianaviolett, Amonium -Tumenol, Tyrotricin/Cetylpyridiniumchlorid, Dequaliniumchlorid, Aluminium-chlorid, Chlorhexidingluconat, Chinolinol, Thymol, Policresulen, Wollwachssäuren und deren Derivate, Lanthabiotika (z. B. Nisin), Triclosan, Minocyclin, Doxycyclin, Tetracyclin, omega und/oder alpha-Hydroxycarbonsäuren, z.B. Fruchtsäuren und insbesondere omega und/oder alpha-Hydroxyfettsäuren (z. B.C $_5$  - bis C $_{16}$ -kettige Hydroxyfettsäuren) sowie gamma-Linolensäure, Linolsäure und deren Ester mit Alkoholen (z.B. Monoqlycerin-, Diqlycerin-, Triqlycerinester, Ethyl-, Methyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butylester), Hamamelis - Extrakt, Salicylsäure und deren Derivate, Sulfonamide sowie Antimykotika wie z. B. Imidazolderivate (z. B. Clotrimazol, Econazol, Oxiconazol, Miconazol, Ketoconazol, Isoconazol), Griseofulvin, Nystatin, Terbinafin, Amphotericin und/oder Undecylensäure.

Bevorzugte Kortikosteroide sind:

z.B. Amcinonid, Dexamethason, Triamcinolon und Derivate, Betamethason und Derivate, Flumethason und Derivate.

-6-

Die Menge der Kortikosteroide in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Es war überraschend und auch für den Fachmann nicht vorhersehbar, daß die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Kombinationen und Zubereitungen, insbesondere nach topischer Applikation auf die menschliche Haut, zur Prophylaxe und Behandlung der oben genannten Dermatosen und der empfindlichen, hyperreaktiven und für Dermatiden prädisponierten Haut dienen können und daß die erfindungsgemäßen Kombinationen von Antioxydantien und/oder Wirkstoffen, die den endogenen Energiestoffwechsel, insbesondere in der Haut beeinflussen mit antimikrobiellen Wirkprinzipien oder Kortikosteroiden eine synergistische Wirkung erreichen.

Der Nachweis der Wirksamkeit in vivo und in vitro wurde durch Analyse des Antioxydansstatus mittels Chemilumineszenzmessung (1) (Free Radical Biology & Medicine, Vol. 3, pp 329-333, 1987) und durch histochemische und immunhistochemische Analysen des Glutathionstatus (2) (Cancer Research 46, 6105-6110, December, 1986) sowie des enzymatischen Antioxydanssystems z. B. des Glutathionredoxsystems der Haut an der mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen behandelten Haut gemessen. Ferner wurde durch nicht invasive biophy-sikalische in vivo Meßmethoden zur Bestimmung der Hautfeuchtigkeit, des Wasserretentionsvermögens, des NAD(P)H - Status und des Mikroreliefs der Haut sowie durch visuelle Bewertung des Hautzustandes vor und nach einer z. T. mehrwöchigen Produktanwendung die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Wirkstoffe und deren erfindungsgemäße Kombinationen nachgewiesen.

Oxidativer, radikalischer Streß wird z.B. durch Ozon, UV-Licht, Smog, Zigarettenrauch, oxidativ wirkende chemische Agentien und möglicherweise auch durch Infektionen

-7-

mit pathogenen Keimen hervorgerufen. Anhand der genannten Meßmethodik konnte überraschenderweise nach Behandlung mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen und Zubereitugen eine Reduktion des erhöhten oxidativen Streß in empfindlicher, hyperreaktiver Haut, in defizitärer Altershaut und bei den obengenannten Dermatosen nachgewiesen werden.

Der Wirkmechanismus der neuen, erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, daß bei den betreffenden defizitären oder pathologischen Hautzuständen ein erhöhter oxidativer, radikalischer Streß als Ursache vorliegt, der durch die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen gelindert oder gar auf das normale Niveau intakter und gesunder Haut reguliert wird. Vorteilhaft ist auch, daß die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe auch die enzymatischen Antioxidans- und Reparatursysteme sowie den endogenen Energiestoffwechsel der Haut unterstützen, so daß ein additiver oder gar synergistischer Wirkmechanismus bei den erfindungsgemäßen verwendeten Wirksystemen und Zubereitungen vorliegt. Diese Wirkstoffe können an der Oberfläche der Haut, Schleimhaut und/oder Hautanhangsgebilde beziehungsweise durch Penetration über die Talg- und Schweißdrüsen, aber auch entlang von Haarschäften oder durch das Stratum corneum an den Wirkort gelangen. Dazu können einerseits bestimmte erfindungsgemäße Wirkstoffe (z. B. antimikrobielle Wirkstoffe) in den erfindungsgemäßen Zubereitungen z. B. durch Kopplung an spezifische Träger an der Penetration in die Haut gehindert werden, so daß nur eine oberflächliche Wirkung auf der Haut und/oder den Haaren und/oder in den Talg-und/oder Schweißdrüsen und/oder den Haarschäften erzielt wird. Für eine Verbesserung der Penetration von bestimmten Wirkstoffen in die Haut können andererseits Penetrationsförderer wie z. B. DMSO, Azone, ungesättigte Fettsäuren (z. B. Ölsäure, cis-Alkenfettsäuren), Heptadecensäure, Liposomen, Nanosomen, Mikrosomen, Niosomen etc. zugefügt werden bzw.

-8-

die Wirkstoffe in diesen verpackt werden, um einen Retardund/oder Konservierungseffekt zu erreichen.

Ferner können insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Dermatiden wie z.B. Neurodermitis, Atopisches Ekzem, Seborroisches Ekzem, Rosacea, Ichthyosis, Akne- und Psoriasisformen sowie von viralen Infektionen wie z.B. Herpes simplex, Herpes labialis und Herpes zoster, antimikrobielle und /oder antivirale Wirkprinzipien oder Kortikosteroide in Kombination mit den erfindungsgemäßen Antioxydans- und / oder den endogenen Energiestoffwechsel regulierenden Systemen verwendet werden.

Bevorzugte erfindungsgemäße Antioxydantien sind:

L-Aminosauren (z.B. von Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan, Phenylalanin, Methionin, Glutaminsäure, Arginin, Serin) und deren Derivate (z. B. Hydroxyl-, Methyl-, Ethyl-Verbindungen), Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide mit einem Anteil an L-Histidin wie z. B. D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin, L-Alanylhistidin, L-Histidyltryptophan, L-Methionylhistidin, L-Histidyltyrosyl-tryptophan, Methionyltryptophan) und/oder einem Anteil an Tryptophan (z. B. L-Glycyltryptophan, L-Tryptophanylhistidin, L-Methionyltryptophan), Polyamine (z. B. Spermin, Spermidin), Carotinoide, Carotine (z.B. alpha-Carotin, &-Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil, Oxothiazolidin-4-carboxylat, Thioharnstoff und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, gamma-Linoleyl-, Cholesteryl - und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsaure und deren Derivate (oxidierte und/oder reduzierte Formen, Ester,

-9-

Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Pentat-, Hexa-, Heptahioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis mmol/kg). Ferner (Metall) -Chelatoren (z.B. alpha-Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), alpha-Hydroxysäuren, (z.B. Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Glyoxylsäure), Huminsäure, Gerbsäuren, Tannine, Gallensäure und deren Derivate (z.B. Cholsäure, Glucocholsäure, Taurocholsäure, Taurin), Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate sowie ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. gamma-Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubiquinon und Ubiquinol oder deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitate, Mg - Ascorbylphosphate, Ascorbylacetate), Tocotrienole, Tocopherole und deren Derivate (z.B. Vitamin E - acetat, alpha-, beta-, gamma-, delta-Tocopherole ), Vitamin A und Derivate (Retinol, Vitamin A - palmitat, Vitamin A - Saure) sowie Konyferylbenzoat des Benzoeharzes, Flavonoide und deren Derivate z. B. Rutinsäure und deren Derivate (z. B. Glycosyl-, Mannosyl-, Galactosyl-, Glucosyl-, Fructosylrutine, Aminosaure-Rutin-Derivate wie z. B. L-Histidylrutin, L-Carnosylrutin), Ferulasäure und deren Derivate, wässrige oder alkoholische Tabak-, Tee- und/oder Kaffee - Extrakte, Teein, Coffein, Kaffeesäure, Nikotin, Nikotinsäure, Quercitin, Myricitin, Hesperidin, Gingko biloba - Extrakte, Cucumberaceen-Extrakte (z. B. von Gurken), Brassicaceen-Extrakte (z. B. von Kohlpflanzen), Kamillenextrakt, Thymianextrakt, Rosmarinextrakt, Kampferol, Dihydroxyflavin und deren Derivate, Benzoesäure und deren Derivate(z. B. Ethyl-, Isopropyl-, Propylgallat), Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydro-guajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure, Harnstoff und deren Derivate, Mannose, Glucose, Galactose, Fructose und deren Derivate (z. B. Fructose-6-

phosphat, 1-6-diphosphat), Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid), Calcium und Magnesium und deren Derivate (z.B. Cacl<sub>2</sub>, Mgcl<sub>2</sub>) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Alkohole, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Die genannten Pflanzenextrakte und Zellextrakte sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden und sind auch im Handel erhältlich. Die Menge der Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 - 20 Gew.-%, insbesondere 1 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, insbesondere der topischen Zubereitung.

Bevorzugte erfindungsgemäße Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten sind z.B. Vitamin D und dessen Derivate (z. B. Vitamin  $D_3$ ), D-Biotin und dessen Derivate (z. B. Biotinethyl, -methyl, butyl-, -propionyl, -isopropionylester, Biocytin), Glucose und Glucose-Derivate (z.B. Glucose-6-phosphat, Glucose-1,6-phosphat, Glucosylcystein, Glucosylcystin, Glycosylcysteine, Glycosylcystine, Glucosylgluthation, Glucosylcystamin, Glycosylcystamin), Pyruvat, Coenzym A und dessen Derivate, Coenzym Q, Ubiquinol und deren Derivate, Niacinsäure, NADH, NADPH, Adenin, Adenosin, cAMP, ADP, ATP, Guanin, Guanosin, cGMP, GDP, GTP und FAD+, FADH, FMN, Folsäure, Dihydrofolat, Riboflavine, Panthotensäure, Panthenol, Thiaminpyrophosphat, Thiamin, 6 - Phosphoglucurono-delta-lacton, 6 -Phosphogluconsäure, Fructose-6-phosphat, Glycerinaldehyd -3- phosphat, Ribulose - 5 - phosphat, Pyridoxamin,

-11-

Pyridoxalphosphat, Biopterine (z. B. Aminopterin, Tetrahydropterin) und die geeignete Derivate (Salze, Zucker, Ester, Ether, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) der genannten Wirkstoffe.

Die Menge dieser regulierenden Wirkstoffe beträgt z.B. 0,0001Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 Gew.-% bis 20 Gew.-%, insbesondere 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, insbesondere topischen Zubereitungen.

Besonders bevorzugt werden Kombinationen von einer oder mehreren der Verbindungen aus der Gruppe der Antioxydantien mit einer oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der den Energiestoffwechsel regulierenden oder normalisierenden Stoffe gemäß der Erfindung.

Bevorzugt beträgt die Menge der erfindungsgemäßen Kombination nationen und der erfindungsgemäßen wirksamen Kombination der Antioxydantien mit Wirkstoffen zur Unterstützung und Regulation des Energiestoffwechsels in den Zubereitungen 0,001 Gew.-% bis 40 Gew.-%, vorzugsweise von 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, insbesondere 0,1 Gew.-% bis 15 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, insbesondere topische Zubereitung.

Die erfindungsgemäß in Kombination mit enzymatischen und/oder nicht enzymatischen Antioxydantien und/oder den endogenen Energiestoffwechsel regulierenden und normalisierenden Wirkstoffen und/oder Wirksystemen zur Behandlung der erfindungsgemäßen Hautzustände und Erkrankungen, insbesondere aber zur Prophylaxe und/oder Behandlung der genannten Dermatiden, insbesondere bei Atopischer Dermatitis, Neurodermitis, Atopischem Ekzem, Seborrhoeischem Ekzem, Psoriasisformen, Akneformen, Prurigo, Pruritus und Rosacea bevorzugt verwendeten antimikrobiellen Wirksysteme sind:

Antibakterizide und antibakteristatische Wirkstoffe wie z. B. Gentianaviolett, Amonium - Tumenol, Tyrotricin/Cetylpyridiniumchlorid, Dequaliniumchlorid, Aluminiumchlorid, Chlorhexidingluconat, Chinolinol, Thymol, Policresulen, Wollwachssäuren und deren Derivate, Lanthabiotika (wie z. B. Nisin), Triclosan, Minocyclin, Doxycyclin, Tetracyclin, omega und/oder Hydroxycarbonsäuren, z.B. Fruchtsäuren und insbesondere omega und/oder alpha-Hydroxyfettsäuren (z.B. C<sub>5</sub> - bis C<sub>16</sub>-kettige Hydroxyfettsäuren) sowie gamma-Linolensäure, Linolsäure und deren Ester mit Alkoholen (z. B.Monoglycerin-, Diglycerin-, Triglycerinester, Ethyl-, Methyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butylester), Hamamelis - Extrakt, Salicylsäure und deren Derivate, Sulfonamide sowie Antimykotika wie z. B. Imidazolderivate (z. B. Clotrimazol, Econazol, Oxiconazol, Miconazol, Ketoconazol, Isoconazol), Griseofulvin, Terbinafin, Nystatin, Amphotericin und/oder Undecylensäure.

Bevorzugt beträgt die Menge der erfindungsgemäßen wirksamen Kombination der Antioxydantien und/oder Wirkstoffen zur Unterstützung und Regulation des Energiestoffwechsels in den Zubereitungen 0,0001 Gew.-% bis 40 Gew.-%, vorzugsweise von 0,01 Gew.-% bis 30 Gew.-%, insbesondere 0,1 Gew.-% bis 15 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung. Bevorzugt werden jeweils die topischen Zubereitungen. Bevorzugt beträgt erfindungsgemäß die Menge der antimikrobiellen Wirkprinzipien in den Zubereitungen mit den vorstehend genannten Kombinationen 0,0001 Gew. - 10 Gew. %, vorzugsweise 0,0005 - 5 Gew. %, insbesondere 0,001 - 1 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung. Bevorzugt werden jeweils die topischen Zubereitungen.

Bevorzugt werden die folgenden Wirkstoffe und Wirkstoff-Kombinationen und Zubereitungen damit. Die dort angegebenen Gewichtsmengen sind besonders bevorzugte Gewichtsmengen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, wobei topische Zubereitungen bevorzugt sind. Die Stoffe dienen, wie auch die erfindungsgemäßen Zubereitungen, in denen sie enthalten sind, zur Behandlung der vorstehend angegebenen Hauterscheinungen und Erkrankungen:

- 1. Cystin (0.05 15 Gew.%), Biocytin (0,001 -0,8%), Niacinsāure (0,001 -2,5 Gew.%, Thymol (0,005 2, 1 Gew.%).
- 2. Cystin (1,0 10 Gew. % ), D-Biotin (0.01 0.4 Gew. %), Glucose-6-phosphat (0,001 10 Gew. %), Vitamin E acetat (0,01 15 Gew. %), Oleyl-L-Carnosin (0,05 12 Gew. %), Ölsäure (0,05 0,5Gew. %), Harnstoff (0,01 12 Gew. %), NADPH (0,001 1 Gew. %), Tyrothricin (0,005 1,0 Gew. %), Pyruvat (0,001 1,5 Gew. %).
- 3. Cystamin (0,01 5,0 Gew.%), L-Histidin (0,01 6 Gew.%), ß-Carotin (0,01 3 Gew. %), Ascorbylpalmitat (0,01 8,6 Gew. %), Oleylcystein (0,01 10 Gew. %), Gallenextrakt (0,02 2,2 Gew. %), ZnO (0,01 2,0 Gew. %), Folsäure (0,005 2,7 Gew. %), Rutinsäure (0.05 6,3 Gew.%), Harnsäure (0,02 1,0 Gew. %), Ferulasäure (0,001 3,6 Gew. %), FMN (0,0005 0,25 Gew. %), Wollwachssäuren (0,005 2,5 Gew. %).
- 4. L Anserin (0,01 3,2 Gew. %), Palmitoylthioredoxin (0,002 0,5 Gew. %), Butylhydroxyanisol (0,05 0,9 Gew. %), Heptadecensäure (0,01 0,9 Gew. %), Linoleylcystein (0,01 1,8 Gew.%), Huminsäure (0,01 2,7 Gew. %), ATP (0,004 -0,5 Gew. %), Biotinethylester (0.005 0,9 Gew. %), Kamillenextrakt (0,001-6,7 Gew. %), L-Methionin (0,001 2,5 Gew. %), Oxothiazolidin-4-carboxylat (0,001-0,5 Gew. %).
- 5. Lycopin (0,01 3, 8 Gew. %), L-Carnosin (0,01- 15 Gew. %), Glycin (0,02 1,2 Gew. %), Liponsäure (0,01 1,8 Gew. %), FADH<sub>2</sub> (0,0008 0,5 Gew. %), Palmitinsäure (0,01

PCT/EP94/02831

WO 95/05852

-14-

- 2,5 Gew. %), Mg-Ascorbylphosphat (0,002 5,4 Gew. %), Ethylcystein (0,004 - 4,5 Gew. %), Cholesterylcystin (0,02 - 2,7 Gew. %), Bilirubin (0,003 - 1,2 Gew. %), NADH (0,001 - 1,6 Gew. %), Mannose (0,01 -2,0 Gew. %, L-Histidylmethionin (0,002-1,8 Gew. %), Tee-Extrakt (0,01-6,0 Gew. %), CaCl<sub>2</sub> (0,005-5,2 Gew. %), Biocytin (0,005 - 0,8 Gew. %).
- Butylhydroxytoluol (0,01 1,0 Gew. %), ZnO (0,02 1,4 Gew. %), Selen-methionin (0,01 - 0,8 Gew. %), Ferulasäure (0,02 - 4,2 Gew. %), Butylcystein (0,01 - 1,9 Gew. %), Palmitoylgluthation (0,01 - 3,6 Gew. %), Ubiquinol (0,003 - 2,8 Gew. %), Vitamin E palmitat (0,02 - 8.6 Gew. %), Vitamin A -oleat (0,02 - 2,0 Gew. %), Konyferylbenzoat (0,05 - 1,5 Gew. %), Liposomen (0,2 - 2,5 Gew. %), GTP (0,001 - 0,9 Gew. %), gamma-Linolensäure aus Pflanzenölen (0,01 - 15 Gew. %), Kaffee - Extrakt (0,01-5,8 Gew. %), Dimethylisosorbit (0,02 - 3,4 Gew. %), CaCl, (0,005 - 3,5 Gew. %), MgCl, (0,01 - 2,8 Gew. %).
- 7.Cis- Urocaninsaure (0,005 2,0 Gew. %), Thiodipropionsäure (0,03 - 0,5 Gew. %), Phytinsäure (0,01 - 2,7 Gew. %), alpha-Carotin (0,05 - 2,9 Gew.%), Propylthiouracil (0,0005 - 0,06 Gew. %), Thioglucose (0,001 - 0,9 Gew. %), Ascorbylacetat (0,08 - 5,8 Gew. %), Linolsaure (0,05 - 6,4 Gew. %), Lactoferrin (0,002 - 1,0 Gew. %), Dilaurylthiodipropionat (0,2 - 2,0 Gew. %), Ubiquinon (0,001 - 2,1 Gew. %), ZnSO, (0,001 - 2,0 Gew. %), Glutathion (GSSG) 0,004 -4,1 Gew.%, Biliverdin (0,002 - 2,5 Gew. %).
- 8.Oxidierte und/oder reduzierte Thiole (0,001 10 Gew. %) wie z. B.reduziertes Glutathion (GSH), oxidiertes Glutathion (GSSG), Cystein, Cystin, Oxothiazo-lidin-4carboxylat und deren Ester (z. B. Methyl-, Ethyl-, Butyl-, Propyl-, Amyl-, Sorbitosyl-, Galactosyl-, Mannosyl-, Glucosyl-, Glycosyl-, Acetyl-, Lauryl-, Palmitoyl-,

-15-

Oleyl-, Linoleyl-, Cholesterylester) und deren Salze (z.B. Distearyl-thiopropionat, Dioleylcysteinylpropionat).

- 9.Erfindungsgemäß wirksame Peptid- Verbindungen (0,001 14 Gew. %) und deren Verbindungen mit den unter 1 8 genannten Wirkstoffen, insbesondere mit Di und/oder Tripeptid-verbindungen, die die Aminosäuren Histidin, Tryptophan, Tyrosin, Methionin, Glutaminsäure enthalten (z. B. L-Alanylhstidin, L-Glycyl-histidin, L-Histidyl-tryptophan, L-Histidylmethionin, Se-Methionylhstidin) und/oder Polyamine wie z. B. Polyethanolamin, Spermin, Spermidin sowie Kombinationen der vorstehend genannten Stoffe jeweils mit den erfindungsgemäß genannten Wirksystemen 1 8.
- 10. Erfindungsgemäß wirksame Fettsäuren und Lipidverbindungen (0,0005 12 Gew. %) und/oder deren Verbindungen mit den unter 1 9 genannten Wirkstoffen (z. B. Lauryl-, Oleyl-, Linoleyl-, Palmitoyl-, Stearyl- und Cholesteryl-, Furan -Verbindungen) und Kombinationen der vorstehend genannten Stoffe jeweils mit den genannten Wirksystemen 1 9.
- 11. Erfindungsgemäß wirksame Nukleinsäureverbindungen und Nukleotidverbindungen (0,0001 7 Gew. %) und deren Verbindungen mit den unter 1 10 genannten Wirkstoffen (z. B. Propylthiouracil, Ethylthioadenosin, Isopropylguanosylcystein) und Kombinationen der vorstehend genannten Stoffe jeweils mit erfindungsgemäß genannten Wirksystemen 1 11.
- 12. Erfindungsgemäß wirksame enzymatische Antioxidanssysteme (0,0001 5 Gew. %) wie z. B. die Enzyme Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Glutathionreductase,
  Glutathion-S-Transferase, Oxidoreductasen (z. B. Glucose6-phosphat dehydrogenase, Succinatdehydrogenase,
  Malatdehydrogenase, insbesondere die NAD+ -, NADP+- und

FAD - Reduktasen sowie Carboxylasen (z. B. Biotincarboxylase, Acetyl-CoA Carboxylase), Cytochrom P 450-Reductase, Cytochrom P450 - Monooxigenasen, Monoaminoxidase und insbesondere die erfindungsgemäß wirksamen Coenzymen (0,0001 - 5 Gew. %) und deren Vorstufen (z. B. Provitamine, Vitamine) zu den genannten Enzyme wie z. B. Biocytin, D-Biotin und dessen Derivate (z. B. Biotinethyl, -methyl, butyl-, -propionyl, -isopropionylester, Biocytin), Glucose und Glucose-Derivate (z.B. Glucose-6-phosphat, Glucose-1,6-phosphat, Glucosylcystein, Glucosylcystin, Glycosylcysteine, Glycosylcystine, Glucosylgluthation, Glucosyl-cystamin, Glycosylcystamin), Pyruvat, Coenzym A und dessen Derivate, Niacinsaure, NADH, NADPH, Adenin, Adenosin, AMP, cAMP, ADP, ATP, Guanin, Guanosin, GMP, cGMP, GDP, GTP und FAD<sup>+</sup>, FADH, FMN, Folsäure, Dihydrofolat, Riboflavine, Panthotensäure, Panthenol, Thiaminpyrophosphat, Thiamin, 6 - Phosphoglucurono -delta- lacton, 6 - Phosphogluconsäure, Fructose- 6-phosphat, Glycerinaldehyd - 3- phosphat, Ribulose - 5 - phosphat, Pyridoxamin, Pyridoxalphosphat, Biopterine (z. B. Aminopterin, Tetrahydropterin), Coenzym Q und dessen Derivate (z. B. Ubiquinol), Vitamin D und deren Derivate(z. B. Vitamin D,) und die geeignete Derivate (Salze, Zucker, Ester, Alkohole, Ether, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) der genannten Wirkstoffe.

- 13. Antimikrobielle Wirksysteme gemäß der Erfindung wie z.B.
  - a) antibakterizide und antibakteristatische Wirkstoffe in ihren wirksamen Konzentrationen wie z. B. Gentianaviolett, Amonium - Tumenol, Tyrotricin/Cetylpyridiniumchlorid, Dequaliniumchlorid, Aluminiumchlorid, Chlorhexidingluconat, Chinolinol, Thymol, Policresulen, Wollwachssäuren und deren Derivate, Lanthabiotika (z. B. Nisin), Triclosan, Minocyclin, Doxycyclin, Tetracyclin, omega und/oder alpha-

-17-

Hydroxycarbonsäuren, z.B. Fruchtsäuren und insbesondere omega und/oder alpha-Hydroxyfettsäuren (z. B.C<sub>5</sub> - bis C<sub>16</sub> -kettige Hydroxyfettsäuren) sowie gamma-Linolensäure, Linolsäure und deren Ester mit Alkoholen (z. B.Monoglycerin-, Diglycerin-, Triglycerinester, Ethyl-, Methyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butylester), Hamamelis - Extrakt, Salicylsäure und deren Derivate, Sulfonamide, sowie

b) sowie Antimykotika in ihren wirksamen Konzentrationen wie z. B. Imidazol-derivate (z. B. Clotrimazol, Econazol, Oxiconazol, Miconazol, Ketoconazol, Isoconazol), Griseofulvin, Terbinafin, Nystatin, Terbinafin, Amphotericin und/oder Undecylensäure.

Erfindungsgemäße Kombinationen mit den unter Punkt 13 aufgeführten antimikrobiellen Wirksystemen und Wirkstoffen werden bevorzugt zur Behandlung der erfindungsgemäßen Hautzustände und Erkrankungen verwendet, insbesondere aber bei Atopischer Dermatitis, Neurodermitis, Atopischem Ekzem, Seborrhoeischem Ekzem, Psoriasisformen, Akneformen, Prurigo, Pruritus und Rosacea.

Diese Einzelkomponenten in den jeweiligen Wirksystemen 1 - 13 und deren Konzentrationsangaben sind beispielhaft genannt, ohne damit die Verwendung anderer genannter Wirkstoffe und deren Derivate oder deren erfindungsgemäß wirksamen Kombinationen und Konzentrationen ausschließen zu wollen.

In den erfindungsgemäßen Zubereitungen können eine oder mehrere der vorstehend genannten Kombinationen 1-13 enthalten sein.

Es erwies sich ferner als vorteilhaft bei der Prophylaxe und Behandlung der erfindungsgemäß benannten Dermatosen und empfindlicher, hyperreaktiver und/oder defizitärer

WO 95/05852

-18-

PCT/EP94/02831

Hautzustände, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und insbesondere die Wirkstoffsysteme 1 - 13 mit Harnstoff (z.B. 0,01 - 15 Gew. %, bezogen auf die gesamte Zubereitung) zu kombinieren.

Besonders bevorzugt werden einer oder mehrere der Wirkstoffe und Kombinationen gemäß den Punkten 1-12 mit einem oder mehreren der Wirkstoffe und Kombinationen von Punkt 13 kombiniert.

Von Vorteil sind bei der Prophylaxe und Behandlung der erfindungsgemäß genannten Dermatosen und defizitären Hautzustände und Krankheiten folgende Kombinationen A - F zu verwenden. Die dort jeweils angegebenen Gewichtsmengen sind besonders bevorzugte Gewichtsmengen und beziehen sich jeweils auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen. Bevorzugt können die Stoffe der Zubereitungen von A-F aber auch in Mengen eingesetzt werden, die innerhalb von Gewichtsbereichen liegen, auch jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen. Die Obergrenzen-Werte dieser Gewichtsbereiche betragen dann vorzugsweise das Zehnfache des jeweils angegebenen Gew.-%-Wertes der Stoffe in A-F. Die jeweils dazugehörenden Untergrenzen-Werte betragen dann vorzugsweise ein Zehntel des entsprechenden jeweils angegebenen Gew.-%-Wertes der Stoffe in A-F.

Kombinationen für die Behandlung und Prophylaxe von atopischen Dermatiden können z.B. aus folgenden Einzelsubstanzen und deren Derivaten zusammengesetzt sein, wobei die Gewichtsmengenangaben wie vorstehend beschrieben bevorzugt sind und auch Bereiche definieren:

Kombination A: Carnosin 3,0 Gew. %, L-Histidin 0,8 Gew. %, trans - Urocanin-säure 2,0 Gew. %, ß-Carotin 0,5 Gew. %, Cystin 0,2 Gew. %, Mg-Ascor-bylpalmitat 2,0 Gew. %, Vitamin E - acetat 3,5 Gew. %, Wollwachssäuren 0,2 Gew. %, Glucosylcystamin 0.04 Gew. %, Ölsäure 0,3 Gew. %,

-19-

Heptadecensaure 0,02 Gew. %, GTP 0,05 Gew. %, FADH<sub>2</sub> 0,02 Gew. %, Glucose-6 - phosphat 0,06 Gew. %, NADPH 0,05 Gew. %, GSSG 0,5 Gew.%, Ubiquinol 0,1 Gew. %, cAMP 0,1 Gew. %, ATP 0,05 Gew. %.

Von besonderem Vorteil erwiesen sich bei diesen Dermatosen auch Kombinationen dieser Wirkstoffzusammensetzung gemäß A mit den obengenannten Wirksystemen 1 - 4, 7 - 9, 12 und 13.

Ferner erwies sich die Kombination der genannten erfindungsgemäßen Einzelwirkstoffe und der unter 1 - 13 und A - F genannten Wirksysteme mit Harnstoff als vorteilhaft.

Weiterhin bevorzugt wird, insbesondere für Psoriasis, z.B. die folgende Kombination B, die z.B. aus folgenden Einzelsubstanzen und deren Derivaten zusammen-gesetzt sein kann und wobei die Gewichtsmengenangaben wie vorstehend beschrieben bevorzugt sind und auch Bereiche definieren:

Kombination B: Carnosin 2,0 Gew. %, L - Histidin 0.5 Gew.%, L - Tryptophan, 0,4 Gew.%, Rutinsäure 0,8 Gew.%, Ölsäure 0,3 Gew. %, Ethylcystein 0,5 Gew. %, Glutathion (GSH) 0,1 Gew. %, Vitamin E -acetat 3,0 Gew. %, Vitamin A -dipalmitat 1,4 Gew.%, Cucumberaceenextrakt 0,8 Gew. %.

Von besonderem Vorteil erwies sich bei Psoriasis-Formen auch die Behandlung mit diesen Wirkstoffen gemäß B in Kombination mit den Wirksystemen 2 - 5,7, 8,10 und 13.

Weiterhin bevorzugt wird, insbesondere für Prurigo-Formen und Pruritus-Formen, z.B. die folgende Kombination C, die aus folgenden Einzelsubstanzen und deren Derivaten zusammengesetzt sein kann und wobei die Gewichtsmengenangaben wie vorstehend beschrieben bevorzugt sind und auch Bereiche definieren:

•

WO 95/05852

-20-

PCT/EP94/02831

Kombination C: Oleylcarnosin 2,8 Gew.%, Cholesterylcystin 0,4 Gew. %, Oleylcystein 0,2 Gew %, ß-Carotin 0,8 Gew. %, Zitronensäure 1,4 Gew.%, Glutamylcystein 0,05 Gew.%, Glutaminsäure 0,5 Gew. %, Glutathion (GSH) 0,05 Gew. %, Vitamin E palmitat 4,5 Gew. %, Liponsäure 0,5 Gew. %, L-Carnosin 1,8 Gew. %, L- Arginyltryptophan 0,3 Gew. %,

Von besonderem Vorteil erwiesen sich zur Behandlung von Prurigo-Formen und Pruritus-Formen auch diese Wirkstoffe gemäß C in Kombination mit den Wirksystemen 2 - 4, 6,7,9,12 und 13.

Weiterhin bevorzugt wird, insbesondere für Photodermatosen, z.B. die folgende Kombination D, die aus folgenden Einzelsubstanzen und deren Derivaten zusammengesetzt sein kann und wobei die Gewichtsmengenangaben wie vorstehend beschrieben bevorzugt sind und auch Bereiche definieren:

Kombination D: Glycosylrutin 1,0 Gew. %, D,L-Carnosin 2,7 Gew.-%, Cystin 1,1 Gew.-%, L-Histidin 0,5 Gew-%, L-Tyrosin 0, 2 Gew. %, L-Tryptophan 0,6 Gew. %, Methionin 0,9 Gew. %, Vitamin E -acetat 2,0 Gew. %, Folsäure 0,5 Gew. %, Mannose 0,5 Gew. %, Äpfelsäure 2,0 Gew. %, Glycin 0,2 Gew. %, Ölsäure 0,3 Gew. %, Harnsäure 0,05 Gew. %, Glutathion(GSH) 0,08 Gew. %, NADPH 0,02 Gew-.%, Mg-Ascorbylpalmitat 3,5 Gew.-%, Pyruvat 0,07 Gew. %.

Von besonderem Vorteil erwiesen sich zur Prophylaxe und Behandlung von Photodermatosen, insbesondere von Polymorpher Lichtdermatose, auch die Kombinationen dieser Wirkstoffe gemäß D mit den Wirksystemen 3, 5 - 9 und 12.

Ferner wird bevorzugt, insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Akne und von viralen Infektionen wie z.B. von Herpes-Infektionen die Kombination E, die aus folgenden Einzelsubstanzen und deren Derivaten zusammengesetzt sein kann und wobei die Gewichtsmengenangaben wie vorstehend beschrieben bevorzugt sind und auch Bereiche definieren:

Kombination E: Mannosylrutin 1,8 Gew. %, L-Alanylhistidin 0,08 Gew. %, Methionin 1,6 Gew. %, Glutathion (GSH) 0,4 Gew. %, L-Serin 0,9 Gew. %, D-Biotin 0,2 Gew. %, Zitronensäure 0,5 Gew. %, Milchsäure 0,1 Gew. %, Apfelsäure 0,3 Gew. %, Kaffesäure 0.2 Gew. %, Glutaminsäure 0,5 Gew. %, Panthotensäure 0,3 Gew. %, Vitamin E -nicotinat 0,5 Gew. %, Salicylsäure 0,8 Gew. %, Hamamelis-Extrakt 0,3 Gew. %, Gerbsäure 1,1 Gew. %, Thiamin 0.3 Gew. %, Ölsäure 0,3 Gew. %.

Von besonderem Vorteil erwiesen sich zur Prophylaxe und Behandlung von Akneformen auch die Kombinationen dieser Wirkstoffe gemäß E mit den Wirksystemen 3, 6, 7, 9, 12 und 13.

Für den Schutz vor vorzeitiger Hautalterung sowie zur Pflege und Regeneration von Altershaut erwies sich insbesondere die Kombination F, die z. B. aus folgenden Einzelsubstanzen zusammengesetzt sein kann, als besonders geeignet und wobei die Gewichtsmengenangaben wie vorstehend beschrieben bevorzugt sind und auch Bereiche definieren:

Kombination F: Selenmethionin 0,05 Gew. %, L-Arginin 1,2 Gew. %, L-Lysin 1,0 Gew. %, Tetrahydrofolat 0,05 Gew. %, Biocytin 0,15 Gew. %, L-Methionin 1,1 Gew. %, Adenin 0,2 Gew. %, Guanin 0,1 Gew. %, Flavinmononukleotid (FMN) 0,1 Gew. %, Niacinsäure 0,3 Gew %, Zitronensäure 1,0 Gew. %, Glucose-6-phosphat 0,1 Gew. %, Glycerinaldehyd-3-phosphat Gew. %, Ferulasäure 1,4 Gew. %, Vitamin A -palmitat 0,4 Gew. %, Vitamin E -nicotinat 0,3 Gew. %, L-Anserin 0,3 Gew. %, Serinphosphat 0,02 Gew. %.

WO 95/05852

-22-

PCT/EP94/02831

Von besonderem Vorteil erwiesen sich zur Prophylaxe und Behandlung von hypoaktiver oder defizitärer Haut und Altershaut auch die Kombinationen dieser Wirkstoffe gemäß F mit den Wirksystemen 1, 4 - 12.

Bei allen angebenen Kombinationen einer Kombination A-F mit Wirksystemen 1-13 können ein Wirksystem oder mehrere der Wirksysteme zugegeben werden.

Diese Einzelkomponenten und deren Konzentrationen in einer Zubereitung sind beispielhaft genannt, ohne damit die Verwendung anderer Andioxidantien und Wirkstoffe auszuschließen.

Vorzugsweise werden die Kombinationen A-F in topische Zubereitungen eingearbeitet.

In den vorstehenden Kombinationen beziehen sich die angegebenen Gew.-%-Angaben jeweils auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Zur Prophylaxe werden die Wirkstoffe verabreicht, um Manifestationen der Krankheiten in der Häufigkeit und Stärke zu mindern. Die Behandlung im manifesten Stadium führt zu deren Verkürzung und zur Milderung der Symptome. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und deren Kombination und die damit erhaltenen Zubereitungen wie pharmazeutische Präparate und topische Zubereitungen in Form von Cremes, Lotionen, Gelen und Sprays sowie Lösungen (z.B. wäßrige, alkoholische oder wäßrig-alkoholische) und anderen geeignete Formulierungen sind insbesondere prophylaktisch wirksam, indem sie empfindliche, für die genannten Dermatosen prädisponierte Haut, insbesondere bei Atopischen Dermatiden, schützen oder deren Ausbildung mindern. Dazu werden die wirkstoffhaltigen Formulierungen einmalig und mehrmals täglich regelmäßig angewandt. Bei manifesten Dermatosen, insbesondere bei atopischen Dermatiden (z.B.

atopischem Ekzem, Neurodermitis) und bei Psoriasis und Pruritus erfolgt nach hinreichender Behandlung mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen und Zubereitungen eine Besserung der Hautzustände, insbesondere ein Abklingen des bei diesen Dermatosen auftretenden Juckreizes. Anschließend kann prophylaktisch weiterbehandelt werden.

Zur Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der üblichen Weise auf die Haut, Kopfhaut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

Ferner ist es von Vorteil, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen, auch in Kombination mit herkömmlichen Wirkstoffen und Methoden zu ver-wenden, die zur Behandlung der genannten Dermatosen üblicherweise verwendet werden (z.B. Cyclosporin A, Corticosteroide, Psoralen, UV-Therapie, PUVA-Therapie, UVA und /oder UVB-Filter, Harnstoff, Antibiotika, Acyclovir).

Erfindungsgemäße topische, kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z.B. eine Lösung, éine Emulsion vom Typ Wasserin-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), Öl-in-Wasser-in-Öl (O/W/O), ein Gel, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen. Die Herstellung erfolgt in an sich bekannter Weise.

Die erfindungsgemäßen topischen, kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchhaltende

WO 95/05852 PCT/

-24-

Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die topische, kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmono-monoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein

Emulsionen gemäß der Erfindung z.B. in Form einer Sonnenschutzcreme oder einer Sonnenschutzmilch sind bevorzugt und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und

anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Gele gemäß der Erfindung enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Ölin Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei Ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugweise ein Polyacrylat ist.

Feste Stifte gemäß der Erfindung enthalten z.B. natürliche und/oder synthetische Wachse, Fettalkohole und/oder Fettsäureester. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die topischen Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1,0 bis 6,0 Gew.-% beträgt, bezogen

auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden) campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoesäure-Derivate, vorzugsweise
  - 4-(Dimethylamino)-benzoesäure(2-ethylhexyl)ester,
  - 4-(Dimethylamino)benzoesäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester,
  - 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure (2-ethylhexyl) ester, Salicylsäure (4-isopropylbenzyl) ester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
- 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

WO 95/05852

-27-

PCT/EP94/02831

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze:
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Die Liste der genannten UVB-Filter, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Kombination der erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit mindestens einem UVA- und/oder UVB-Filter in einer kosmetischen oder dermatologischen Zubereitung.

Die kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid. Auch diese Kombinationen von UVA- und/oder UVB-Filter und Pigment bzw. Zubereitungen, die diese Kombination enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

Kosmetische Zubereitungen, die ein Hautreinigungsmittel oder Shampoonierungsmittel darstellen, enthalten vorzugsweise mindestens eine anionische, nicht-ionische oder amphotere oberflächenaktive Substanz, oder auch Gemische aus solchen Substanzen, erfindungsgemäße Wirkstoffe und Hilfsmittel, wie sie üblicherweise dafür verwendet werden. Die oberflächenaktive Substanz bzw. die Gemische aus diesen Substanzen können in einer Konzentration zwischen 1 Gew.-% und 50 Gew.-% in dem Shampoonierungsmittel vorliegen.

Liegen die kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen in Form einer Lotion vor, die ausgespült und z.B. vor oder nach der Entfärbung, vor oder nach der Shampoonierung, zwischen zwei Shampoonierungsschritten, vor oder nach der Dauerwellbehandlung angewendet wird, so handelt es sich dabei z.B. um wäßrige oder wäßrig-alkoholische Lösungen, die gegebenenfalls oberflächenaktive Substanzen enthalten, bevorzugt nicht-ionische oder kationische oberflächenaktive Substanzen, deren Konzentration zwischen 0,1 und 10 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,2 und 5 Gew.-%, liegen kann. Diese kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen können auch Aerosole mit den üblicherweise dafür verwendeten Hilfsmitteln darstellen.

Zubereitungen zur Behandlung der Kopfhaut und Haare, können als Emulsionen vorliegen, die vom nicht-ionischen oder anionischen Typ sind. Nicht-ionische Emulsionen enthalten neben Wasser Öle oder Fettalkohole, die beispielsweise auch polyethoxyliert oder polypropoxyliert sein können, oder auch Gemische aus den beiden organischen Komponenten. Diese Emulsionen enthalten gegebenenfalls kationische oberflächenaktive Substanzen.

Erfindungsgemäß können kosmetische Zubereitungen zur Behandlung der Haut, Kopfhaut und Haare als Gele oder Haarwässer vorliegen, die neben einem wirksamen Gehalt an

erfindungsgemäßen Wirkstoffen und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln, bevorzugt Wasser, noch organische Verdickungsmittel, z.B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z.B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglycolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z.B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Gemäß der Erfindung werden als Zubereitungen auch pharmazeutische Präparate, Mittel oder Zusammensetzungen geschaffen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Derivate oder pharmazeutisch verträgliche Salze zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmittel oder Träger enthalten.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können beim Menschen auch oral oder parenteral z.B. in einer Dosierung von 0,01 bis 5000 mg, vorzugsweise 1 bis 500 mg, pro Tag angewendet werden, insbesondere auch in unterteilten Dosen, zum Beispiel zweimal bis viermal täglich.

Die Wirkstoffe gemäß der Erfindung können mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder Trägern und gegebenenfalls mit anderen Hilfsmitteln vermischt und beispielsweise oral oder parenteral verabreicht werden. Sie können vorzugsweise oral in Form von Granulaten, Kapseln, Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Sirupen, Emulsionen, Suspensionen, Dispersionen, Aerosolen und Lösungen sowie Flüssigkeiten, oder aber auch als Zäpfchen, Vaginalkugeln oder parenteral z.B. in Form von Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden. Oral zu verabreichende Präparate können einen oder

mehrere Zusätze wie Süßungsmittel, Aromatisierungsmittel, Farbstoffe und Konservierungsmittel enthalten. Tabletten können den Wirkstoff mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfsmitteln vermischt enthalten, zum Beispiel inerten Verdünnungsmitteln wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose und Talk, Granulierungsmitteln und Mitteln, die den Zerfall der Tabletten bei oraler Verabreichung fördern wie Stärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talk.

Geeignete Trägerstoffe sind beispielsweise Milchzucker (Lactose), Gelatine, Maisstärke, Stearinsäure, Ethanol, Prophylenglycol, Ether des Tetrahydrofurfurylalkohols und Wasser.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calziumcarbonat und Dicalziumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den

-31-

obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Kapseln können den Wirkstoff als einzigen Bestandteil oder vermischt mit einem festen Verdünnungsmittel wie Calcium-carbonat, Calciumphosphat oder Kaolin enthalten. Die injizierbaren Präparate werden ebenfalls in an sich bekannter Weise formuliert.

Die pharmazeutischen Präparate können den Wirkstoff in einer Menge von 0,1 bis 90 Gewichtsprozent, insbesondere 1-90 Gew.-% enthalten. Kapseln werden besonders bevorzugt. Einzeldosen enthalten die Wirkstoffe vorzugsweise in einer Menge von 0,01 mg - 500 mg.

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische und topische Zubereitungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie eine Kombination von erfindungsgemäßen Antioxydantien und regulierenden Wirkstoffen enthalten sowie die Kombination von erfindungsgemäßen Antioxydantien und/oder regulierenden Wirkstoffen mit antiviralen und/oder antimikrobiellen Wirkprinzipien wie vor-stehend beschrieben.

Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen.

-32-

In den Beispielen werden auch die folgenden Kombinationen A' - F' von Einzelsubstanzen mit den angegebenen Gewichtsteilen verwendet, die jeweils die Gewichtsverhältnisse der Einzelsubstanzen in der Kombination wiedergeben:

Kombination A': Carnosin 3,0 Gew.-T., Histidin 0,8

Gew.-T., Urocaninsäure 2,0 Gew.T., ß-Carotin 0,5 Gew-T.,

Cystin 0,2 Gew.-T., Mg-Ascorbylpalmitat 2,0 Gew.-T.,

Vitamin E - acetat 3,5 Gew.-T., Oleylglutathion 0,2

Gew.-T., Glucosylcystamin 0.04 Gew.-T., Ölsäure 0,3

Gew.-T., Heptadecensäure 0,02 Gew.-T., GTP 0,05 Gew.-T.,

FADH<sub>2</sub> 0,02 Gew.-T., Glucose 6 - phosphat 0,06 Gew.-T.,

NADPH 0,05 Gew.-T., GSSG 0,5 Gew. -T., Ubiquinol 0,1

Gew.-T, cAMP 0,1 Gew. - T., ATP 0,05 Gew. - T.

Kombination B': Carnosin 2,0 Gew.-T., L-Histidin 0.5 Gew.-T, L-Tryptophan 0,4 Gew. - T., Rutinsāure 0,8 Gew.-T., Ölsäure 0,3 Gew.-T., Ethylcystein 0,5 Gew.-T., Glutathion 0,1 Gew.-T., Vitamin E - acetat 3,0 Gew.-T., Vitamin A palmitat 1,4 Gew.-T., Cucumberaceenextrakt 0,8 Gew. - T..

Kombination C': Oleylcarnosin 2,8 Gew.-T.,
Cholesterylcystin 0,4 Gew.-T., Oleylcystein 0,6 Gew.-T.,
ß-Carotin 0,8 Gew.-T., Zitronensäure 1,4 Gew.-T.,
Glutamylcystein 0,05 Gew. - T., Glutaminsäure 0,5 Gew. T., Glutathion (GSH) 0,05 Gew.-T., Vitamin E palmitat 4,5
Gew.-T., Liponsäure 0,5 Gew.-T., L-Carnosin 1,8 Gew.- T.,
L-Arginintryptophan 0,3 Gew.- T.

Kombination D': Glycosylrutin 1,0 Gew.-T., D,L-Carnosin 2,7 Gew.-T., Cystin 1,1 Gew.-T., L-Histidin 0,5 Gew.-T., L-Tyrosin 0,2 Gew.-T., L-Tryptophan 0,6 Gew.-T., Methionin 0,9 Gew.-T., Vitamin E acetat 2,0 Gew.-T., Folsäure 0,5 Gew.-T., Mannose 0,5 Gew.-T., Äpfelsäure 2,0 Gew.-T., Glycin 1,2 Gew.-T., Ölsäure 0,3 Gew.-T., Harnsäure 0,05 Gew.-T., Glutathion (GSH) 0,08 Gew.-T., NADPH

-33-

0,02 Gew.-T., Mg-Ascorbylpalmitat 3,5 Gew.-T., Pyruvat 0,07 Gew.-T..

Kombination E': Mannosylrutin 1,8 Gew.-T., L-Alanylhstidin 0,08 Gew.-T., Methionin 1,6 Gew.-T., Glutathion (GSH) 0,4 Gew.-T., L-Serin 0,9 Gew.-T., D-Biotin 0,2 Gew.-T., Zitronensäure 0,5 Gew.-T, Milchsäure 0,1 Gew.-T., Apfelsäure 0,3 Gew.-T, Kaffesäure 0.2 Gew.-T., Glutaminsäure 0,5 Gew.-T., Panthotensäure 0,3 Gew.-T., Vitamin E - nicotinat 0,5 Gew.-T., Salicylsäure 0,8 Gew.-T., Hamamelis-Extrakt 0,3 Gew.-T., Gerbsäure 1,1 Gew.-T., Thiamin 0.3 Gew.-T., Ölsäure 0,3 Gew.-T..

Kombination F': Selenmethionin 0,05 Gew.-T., L-Arginin 1,2 Gew.-T., L-Lysin 1,0 Gew.-T., Tetrahydrofolat 0,05 Gew.-T., Biocytin 0,15 Gew.-T., L-Methionin 1,1 Gew.-T., Adenin 0,2 Gew.-T., Guanin 0,1 Gew.-T., Flavinmononukleotid (FMN) 0,1 Gew.-T., Niacinsäure 0,3 Gew.-T., Zitronensäure 1,0 Gew.-T., Glucose-6-phosphat 0,1 Gew.-T., Glycerinaldehyd-3-phosphat 0,2 Gew.-T., Ferulasäure 1,4 Gew.-T., Vitamin A -palmitat 0,4 Gew.-T., Vitamin E -nicotinat 0,3 Gew.-T., L-Anserin 0,3 Gew.-T., Serinphosphat 0,02 Gew.-T.

PCT/EP94/02831

Beispiel 1

## Wäßrige Zubereitung (Gesichtswasser)

	Gew%
PEG-40-hydrogenated Castor Oil	0,811
Dipropylenglycol	2,534
PEG-8	1,521
Na <sub>3</sub> EDTA	0,253
Polymer JR 125	0,025
VitE-acetat	4,0
Kombination E'	21,0
VitC-palmitat	1,0
Vitamin-E -nicotinat	0,5
Wasser VES (vollentsalzt)	ad 100,000

## Beispiel 2

#### Wäßrige Zusammensetzung

	Gew%
Polyfettsäureester (Cetiol HE)	16,000
PPG-3-Myristylether (Witconol APM)	1,000
Propylenglycol	3,000
Glycerin	24,000
Rutinsäure	1,6
L-Cystin	3,8
Heptadecensäure	0,1
L-Alanylhistidin	0,6
Wasser VES	ad 100,000

-35-

Beispiel 3

## Hydrogel (Polyacrylatgel)

	Gew%
Acrylsäurepolymerisat (Carbopol 934)	1,000
Tris(hydroxymethylamino)methan (Tris)	1,000
Glycerin	2,000
Propylenglycol	2,000
Kombination F'	25,00
VitE-acetat	3,00
VitA-palmitat	2,60
L-Tryptophan	2,00
Ölsäure	0,3
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 4

## Hochwasserhaltige Zubereitung (sehr weich)

	Gew%
Ceteareth (Cremophor A 25)	0,100
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	0,400
Vaseline, DAB 9	12,500
Mineralöl, DAB 9	11,000
Ceteareth-6-stearylalkohol (Cremophor A6)	6,000
Kombination A':	32,06
Superoxyddismutase	0,008
Gurkenextrakt	2,90
L - Methionin	0,70
Wasser VES	ad 100,000

-36-

## Beispiel 5

## Hochwasserhaltige Zubereitung (weich)

		Gew%
Ceteareth-25 (Cremophor A25)		1,500
Cetearyl Alcohol (Lanette O)		8,500
Kombinationen A' + C'	A':	26,4
	C':	13,2
Katalase		0,0005
Glutathionperoxidase		0,0002
Se - Methionin		0,8
Wasser VES	ad	100,000

#### Beispiel 6

#### Hochwasserhaltige Zubereitung (weich)

	Gew₹
Ceteareth-25 (Cremophor A25)	2,000
Cetearylalcohol (Lanette O)	8,000
Vaseline, DAB 9	10,000
Mineralöl, DAB 9	10,000
Kombination D':	31,6
Panthenol	1,00
Kaffeesäure	0,50
Glutathionperoxidase	0,002
Wasser VES	ad 100,000

#### Beispiel 7

## Hochwasserhaltige Zubereitung (mittelfest)

	Gew%
Ceteareth-25	3,000
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	17,000
Kombination B'	24,35

-37-

Glutathionreductase p- Isoenzym	0,0001
Thiaminpyrophosphat	0,002
NADPH	0,004
Kaffee-Extrakt	2,95
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 8

## Dünnflüssige Lotion

	Gew%
Ceteareth-25 (Cremophor A25)	1,000
Ceteareth-6-stearylalcohol (Cremophor A6	) 1,000
Glycerin-mono-distearat (Tegin normal)	2,000
Cetylalcohol	1,000
Isopropylmyristat	1,450
Glycerin	1,000
Polyvinylpyrrolidon	0,500
Kombination A':	26,00
Cholsäure	0,06
Hamamelisextrakt	0,09
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 9

## Dickflüssige Lotion

	Gew%
Ceteareth 25 (Cremophor A25)	2,000
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
Mineralöl, DAB 9	5,000
Propylenglycol	3,000
Polyvinylpyrrolidon	0,500
Kombination A', B' und D'	A': 14,75
	B': 9,52
	D': 12,50
Harnstoff	4,25

-38-

Wasser VES ad 100,000

## Beispiel 10

#### W/O-Creme

	Gew∜
Glycerinsorbitanfettsäureester	
(Arlacel 481)	6,000
Mikrokristallines Wachs (Lunacera M)	1,000
Neutralöl	3,000
Paraffinöl	19,000
Magnesiumstearat	1,000
Propylenglycol	3,700
Magnesiumsulfat (MgSO <sub>4</sub> *7 H <sub>2</sub> O)	0,700
Kombination A', B' und C'	A': 9,24
	B': 10,36
	C': 10,50
Wasser VES	ad 100,000

#### Beispiel 10a

In die Creme des Beispiels 10 kann zusätzlich in bekannter Weise Tyrothricin in einer Menge von 0,1 Gew.-% eingearbeitet werden.

#### Beispiel 10b

In die Creme des Beispiels 10 kann zusätzlich in bekannter Weise Clotrimazol in einer Menge von 1 Gew.-% eingearbeitet werden.

-39-

#### Beispiel 10c

In die Creme des Beispiels 10 kann zusätzlich in bekannter Weise Betamethason in einer Menge von 0,1 Gew.-% eingearbeitet werden.

## Beispiel 11

#### W/O-Emulsion

		Gew%
Polyoxyethylen-Glycerin-Sorbitan-		
-Fettsäureester (Arlacel 988)		3,600
Polyoxyethylen-Fettsäureester		•
(Arlacel 989)		1,400
Cetearyl Alcohol (Lanette O)		2,000
Mineralöl, DAB 9		20,000
Paraben-Mischung	nach	Belieben
Magnesiumsulfat (MgSO <sub>4</sub> *7 H <sub>2</sub> O)		0,700
Kombination A' + 'D + F'	A':	14,30
	D':	7,94
	F':	7,12
CaCl <sub>2</sub>		0,85
Wasser VES	ad	100,000

#### Beispiel 12

#### W/O-Lotion

	Gew%
Glycerinsorbitanfettsäureester	
(Arlacel 481)	1,300
Polyoxyethylen-Fettsäureester	
(Arlacel 989)	3,700
Neutralöl (Miglyol)	6,000
Paraffinöl, DAB 9	14,000

-40-

Propylenglycol		3,800
Magnesiumsulfat (MgSO $_4$ *7 H $_2$ O)		0,700
Liponsäure		1,50 13,85
Kombination A' + D'	A':	13,85
	D':	6,80
Wasser VES	ad	100,000

## Beispiel 13

## O/W-Emulsion

	Gew%
PEG-100-Stearate (Arlacel 169	5,000
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
Mineralöl, DAB 9	25,000
Paraben-Mischung	nach Belieben
Kombination C'+ D'	C': 12,56
	D': 7,05
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 14

## O/W-Emulsion

	Gew%
Polysorbate-60 (Tween 60)	3,000
Sorbitan Stearate (Arlacel 60)	2,000
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
Mineralöl, DAB 9	25,000
Paraben-Mischung	nach Belieben
Ölsäure	0,30
Kombination A' + E'	A:' 24,56
	E:' 11,20
Wasser VES	ad 100,000

-41-

## Beispiel 15

## Kationenaktive Emulsion

	Gew%
Distearyldimethylammoniumchlor	rid
(Genamin DS AC)	5,000
Vaseline, DAB 9	5,000
Isopropylpalmitat	2,000
Cetylalcohol	1,000
Siliconöl	0,100
Propylparaben	0,100
Methylparaben	0,100
Glycerin	4,000
Glucose-6-phosphat	0,50
Kombination C' + D'	C': 16,50
	D': 10,00
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 16

#### Ionische Emulsion

	Gew%
Natrium Cetearylsulfat (Emulgade F)	6,000
Mineralöl, DAB 9	25,000
Paraben-Mischung	nach Belieben
Glucose-1,6-bisphosphat	2,00
Kombination D'	D': 12,00
Wasser VES	ad 100,000

-42-

## Beispiel 17

## Ionische O/W-Emulsion

	Gew%
Stearinsäure	5,000
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
Mineralöl, DAB 9	25,000
Paraben-Mischung	nach Belieben
Kombination C'	C': 28,00
cis-Urocaninsäure	1,00
Harnstoff	10,00
Triethanolamin	1,000
Wasser VES	ad 100,000

## Beispiel 18

#### Sonnenöl

Palmitinsäure		1,0	g
3-(4'-Methylbenzyliden)campher,			
("Eusolex 6300", Merck)		60,0	g
Myristylalkohol, polyoxypropyliert			
mit 3 Mol Propylenoxid ("Witconol			
APM", Witco)		608,0	g
C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> -Alkoholbenzoat			
("Finsolv TN", Witco)		152,0	g
Glycerinmonococoat, polyoxyethyliert mi	t		
7 mol Ethylenoxid ("Cetiol HE" Henkel K	GaA)	100,0	g
Ethanol		65,0	g
2-Octadodecanol		20,0	g
Parfüm, Korrigentien, Additive,			
Stabilisatoren	nach	Belieb	en
Kombination A' + 'D	A':	355	g
	D':	280	g

-43-

Die Bestandteile des Sonnenöls werden miteinander vermischt und dabei gegebenenfalls auf 40 bis 50°C zur Homogenisierung erwärmt.

#### Beispiel 19

## Sonnengel

2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-	
-1'-oxy)-1,3,5-triazin ("Uvinul" T-150, BASF)	) 25,0 g
Isopropylmyristat	189,0 g
C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> -Alkoholbenzoat ("Finsolv TN", Witco)	76,0 g
Myristylalkohol, polyoxypropyliert mit 3 Mol	
Propylenoxid ("Witconol APM", Witco)	304,0 g
Capryl-/Caprinsäuretriglycerid ("Miglyol-	
Neutralôl", Dynamit-Nobel)	195,0 g
"Bentone-38", Kronos-Titan	150,0 g
Propylencarbonat	20,0 g
Ethanol	23,0 g
Parfüm, Korrigentien, Additive,	
Stabilisatoren nach	Belieben
<pre>Kombination C' + D' + F'</pre> <pre>C':</pre>	182,0 g
D':	91,0 g
F':	164,32g

Mit den genannten Bestandteilen wird in üblicher Weise ein Sonnengel hergestellt.

#### Beispiel 20

#### Hydrogel

2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure,	
("Eusolex 232", Merck)	27,0 g
Allantoin	2,0 g

-44-

Sorbit fl. ("Karion F", Merck)	22,0 g
"Carbopol 934", B.F. Goodrich	15,0 g
Tris (hydroxymethyl)aminomethan	27,0 g
Propylenglykol	10,0 g
Ethanol	300,0 g
Kombination B'	294,0 g
Wasser	582,0 g
Parfüm, Korrigentien, Additive,	
Stabilisatoren	nach Belieben

Mit den genannten Bestandteilen wird in üblicher Weise ein Hydrogel hergestellt.

#### Beispiel 21

Öl-in-Wasser-Emulsion (Sonnencreme)		
Kombination F'	563	g
2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure		
("Eusolex 232", Merck)	32,0	g
Stearylalkohol, der mit 2 Mol Ethylenoxid		
oxyethyliert ist ("Brij 72", ICI)	30,0	g
Stearylalkohol, der mit 21 Mol Ethylenoxid		,
oxyethyliert ist ("Brij 721", ICI)	20,0	g
Cetylstearylalkohol	25,0	g.
Myristylalkohol, polyoxypropyliert mit		
3 Mol Propylenoxid ("Witconol APM", Witco)	64,0	g
C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> -Alkoholbenzoat ("Finsolv TN", Witco	) 16,0	g
Propylenglykol	35,0	g
Tris(hydroxymethyl)aminomethan	14,0	g
Wasser	744,0	g
Parfüm, Korrigentien, Additive,		
Stabilisatoren nac	h Beli	eben

Die Fettkörper werden auf 80 bis 85°C erwärmt. Die wasserlöslichen Bestandteile werden bei 40°C in Wasser

-45-

gelöst, beide Phasen unter kräftigem Rühren miteinander vermischt, und unter mäßigerem Rühren läßt man abkühlen.

#### Beispiel 22

Öl-in-Wasser-Emulsion (Sonnencreme) Kombination A' + B' + D' A': 297,08 g B': 179,23 g D': 360,14 g 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin ("Uvinul T-150", BASF) 18,0 g C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoholbenzoat ("Finsolv TN", Witco) 47,0 g 30,0 g Cetylstearylalkohol Gemisch aus Stearinsäuremono- und diester des Glycerins, sowie Stearinsäureester von Polyethylenoxid ("Arlacel 165", ICI) 50,0 g Myristylalkohol, polyoxypropyliert mit 3 Mol Propylenoxid ("Witconol APM", Witco) 185,0 g 637,0 g Wasser Parfüm, Korrigentien, Additive, nach Belieben Stabilisatoren

Die Emulsion wird entsprechend vorstehendem Beispiel zubereitet.

#### Beispiel 23

Wasser-in-Öl-Emulsion (Sonnenschutzmilch)

Kombination C' + F' C': 420,67 g
F': 201,32 g

1-(4'-tert.Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)-propan-1,3-dion ("Parsol 1789",

Givaudan) 15,0 g

4-Methoxyzimtsäure-2'-ethylhexylester,

PCT/EP94/02831 WO 95/05852

-46-

("Parsol MCX", Givaudan)	35,0	g
Ester gesättigter Fettsäuren mit Poly		
ethylen-oxid ("Arlacel 989", ICI)	37,0	g
Ester ungesättigter Fettsäuren mit Glycerin		
und Sorbitan ("Arlacel 481", ICI)	13,0	g
Myristylalkohol, polyoxypropoxyliert mit		
3 Mol Propylenoxid ("Witconol APM", Witco)	160,0	g
C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> -Alkoholbenzoat ("Finsolv TN", Witco	) 40,0	g
Magnesiumsulfat-Heptahydrat	7,0	g
Wasser	673,0	g
Parfüm, Korrigentien, Additive,		·
Stabilisatoren nac	h Belie	ben

Die Emulsion wird in der entsprechenden Weise hergestellt wie unter Beispiel 21 beschrieben.

#### Beispiel 24

#### Wasser-in-Öl-Emulsion (Sonnenschutzmilch)

Kombination B', C', D'	B': 210,23 g
	C': 96,14 g
	D: 114,26 g
4-Methoxyzimtsäure-2'-ethylhexylester,	
("Parsol MCX", Givaudan)	15,0 g
3-(4'-Methylbenzyliden)campher	
("Eusolex 6300", Merck)	3,0 g
Ester ungesättigter Fettsäuren mit Glyce	erin
und ("Arlacel 481", ICI)	60,0 g
Mikrowachs ("Lunacera 11", Fuller)	10,0 g
Capryl-/Caprinsauretriglycerid ("Miglyo	1-
Neutralöl", Dynamit-Nobel)	20,0 g
Myristylalkohol, polyoxypropyliert mit	3 Mol
Propylenoxid ("Witconol APM", Witco)	145,0 g
C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> -Alkoholbenzoat ("Finsolv TN", W	itco) 37,0 g
Magnesiumstearat	10,0 g

-47-

Propylenglykol	37,0 g
Magnesium-Heptahydrat	7,0 g
Wasser	641,0 g ·
Parfüm, Korrigentien, Additive,	
Stabilisatoren	nach Belieben

Die Emulsion wird in der entsprechenden Weise hergestellt wie unter Beispiel 21 beschrieben.

Beispiel 25

## Wasser-in-Öl-Emulsion (Sonnenschutzmilch)

FADH <sub>2</sub>	9,0	g
Glucose-1,6-phosphat	133,0	g
D-Biotin	22,0	g
D-Carnosin	115,0	g
VitC-dipalmitat	25,0	g
VitE-acetat	35,0	g
Phytinsäure	17,0	g
Urocaninsäure	13,0	g
L-Cystein	157,0	g
Dithiopropylgallat	40,0	g
4-Methoxyzimtsäure-2'-ethylhexylester		
("Parsol MCX", Givaudan)	15,0	g
3-(4'-Methylbenzyliden)campher		
("Eusolex 6300", Merck)	3,0	g
Ester ungesättigter Fettsäuren mit Glycerin		
und Sorbitan ("Arlacel 481", ICI)	60,0	g
Mikrowachs ("Lunacera 11", Fuller)	10,0	g
Capryl-/Caprinsauretriglycerid		
("Miglyol-Neutralöl", Dynamit-Nobel)	20,0	g
Myristylalkohol, polyoxypropyliert mit 3 mol	L	
Propylenoxid ("Witconol APM", Witco)	119,0	g
C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> -Alkoholbenzoat ("Finsolv TN", Witco)	30,0	g
Magnesiumstearat	10,0	

-48-

Propylenglykol	37,0 g
Magnesiumsulfat-Heptahydrat	7,0 g
Wasser	. 499,0 g
Parfüm, Korrigentien, Additive,	
Stabilisatoren	nach Belieben

Die Emulsion wird in der gleichen Weise hergestellt wie unter Beispiel 21 beschrieben.

Beispiel 26

#### Kationische Emulsion zur Spülung der Haare

Vitamin-E -acetat	16,5 g
trans - Urocaninsäure	7,0 g
Dimethyldistearylammoniumchlorid	
("Arosorf TA 100", Rewo)	50,00 g
Vaseline	50,00 g
Isopropylpalmitat	20,0 g
Cetylalkohol	10,0 g
Wasser	833,5 g
Glycerin	4,0 g
Parfüm, Korrigentien, Additive,	
Stabilisatoren	nach Belieben

Mit den angegebenen Bestandteilen wird in üblicher Weise eine Haarspülung hergestellt.

Zur Herstellung der topischen Zubereitungen werden die Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in der wäßrigen Phase oder in der Fettphase gelöst und in bekannter Weise weiterverarbeitet.

#### -49-

#### Herstellung von Kapseln

Kapseln, welche die nachstehend angegebenen Bestandteile enthalten, werden nach bekannten Arbeitsweisen hergetellt. Diese sind für die Behandlung der vorstehend genannten Krankheiten in Dosierungsmengen von jeweils einer Kapsel einmal oder mehrmals täglich geeignet.

#### Beispiel 27

Bestandteile	Gew (mg)
VitE -palmitat	50
Ca-Ascorbylphosphat	50
DL-Carnosin	250
Kombination A'	100
Kombination D'	50

-50-

#### Versuchsbericht

Der experimentelle Nachweis der Wirksamkeit der erfindungsgemåßen Wirkstoffe und Wirksysteme erfolgte mittels Chemilumineszenzmessung in vivo an den zuvor 2 Wochen lang mit Verum (Zubereitungen mit erfindungsgemäßen Wirkstoffen) bzw. contralateral mit dem jeweiligen Vekikel behandelten Handrücken. Die oxidativen, radikalischen Prozesse in den behandelten Hautarealen wurden durch UVA-Bestrahlung (Dosis 500 mJ/cm<sup>2</sup>) induziert. Die dabei von der Haut emitierten Photonen werden mit einem für in vivo Messungen geeigneten Chemilumineszenzmeßgerät gezählt (counts/2 min.). Eine Reduktion der emitierten Photonencounts an den Verum behandelten Arealen im Vergleich zu den mit Vehikel behandelten Arealen dient als Nachweis für die in vivo Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zubereitungen. Mit diesen Meßsystemen lassen sich nach dem gleichen Meßprinzip Messungen an Wirkstoffen und Zubereitungen auch in vitro durchführen. Zur Veranschaulichung sind die Meßwerte (arithmetische Mittelwerte der erfindungsgemäßen Zubereitung des Beispiels 10 aufgeführt: Verum 3054 Counts/2 min.; Vehikel: 27278 Counts/2 min..

Die erfindungsgemäße Wirkung auf die Regulation und Rekonstitution des Glutathionstatus wurde z.B. in der erfindungsgemäß behandelten Haut anhand von frisch gewonnenen Hautbiopsien unter Anwendung der literaturbeschriebenen Fluoreszenznachweismethode mit dem Indikator Monochlorobimane histologisch bestimmt. Die quantitative Bewertung erfolgte an histologischen Präparaten mittels eines mikroskopgekoppelten Bildanalysesystems.

Die erfindungsgemäße Modulation des endogenen Energiestoffwechsels wurde u. a. durch eine fluoreszenzspektrometrische Bestimmung des NAD(P)H - Status (Ex: 350 nm, Em: 460 nm) in vivo nachgewiesen.

-51-

Gegenstand der Beschreibung sind auch die in den Ansprüchen aufgeführten Erfindungsgegenstände.

Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung Mittel oder Zubereitungen insbesondere dermatologische und kosmetische Zubereitungen und besonders bevorzugt topische Zubereitungen mit den erfindungsgemäßen Antioxydantien und Wirkstoffen, insbesondere zur Behandlung der angegebenen Hautzustände und Krankheiten.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Stoffe zur Herstellung von Mitteln, insbesondere zur Behandlung der erfindungsgemäßen Hautzustände und Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Mittel, Kombinationen und Antioxydantien und Wirkstoffe sind hervorragend zur Prophylaxe und Behandlung bei den angegebenen Indikationen geeignet. Weiterhin ermöglichen sie beispielsweise eine Dosisverringerung bei Verabreichung von antimikrobiellen Mitteln oder Kortikosteroiden.

-52-

#### Patentansprüche

- 1. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Antioxydantien und/oder einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, zur Prophylaxe und Behandlung von empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, Akneformen, defizitärer oder hypoaktiver Altershaut und von manifesten atopischen Dermatiden wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches Ekzem und Seborrhoeische Dermatitis und lichtinduzierter Dermatosen wie z.B. Polymorphe Lichtdermatose, Mallorca Akne, Photodermatitis, sowie Prurigo-Formen, Pruritus-Formen, Psoriasis-Formen, Rosacea, Ichthyose und viralen Infektionen wie z. B. Herpes simplex, Herpes zoster oder Herpes labialis.
- 2. Verwendung von Zubereitungen, insbesondere topischen Zubereitungen, mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der enzymatischen und/oder nichtenzymatischen Antioxydantien und/oder einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, zur Prophylaxe und Behandlung von empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, Akneformen, defizitärer oder hypoaktiver Altershaut und von manifesten atopischen Dermatiden wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches Ekzem und Seborrhoeische Dermatitis und lichtinduzierter Dermatosen wie z.B. Mallorca Akne, Photodermatitis und insbesondere Polymorphe Lichtdermatose sowie Prurigo-Formen, Pruritus-Formen, Psoriasis-Formen,

-53-

Rosacea, Ichthyose und viralen Infektionen, insbesondere von Herpes simplex, Herpes zoster oder Herpes labialis.

- 3. Verwendung von Kombinationen von:
- a) einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der enzymatischen und/oder nichtenzymatischen Antioxidantien und/oder
- b) einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, und
- c) antimikrobiellen Wirkprinzipien, insbesondere antibakterielle und/oder antimykotische und/oder antiviralen Wirkprinzipien,

zur Bekämpfung von Viren und Keimen in und/oder auf der Haut, den Schleimhäuten, in Talg- und Schweißdrüsen sowie im Bereich der Haare, des Haarschaftes und Haarfolikels und zur Prophylaxe und Behandlung der Hautzustände oder Erkrankungen gemäß Anspuch 1 oder 2, insbesondere aber zur Prophylaxe und/oder Behandlung von empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, defizitärer Altershaut und Prurigo-Formen sowie insbesondere von Akneformen und von manifesten atopischen Dermatiden wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches Ekzem und Seborrhoische Dermatitis, Seborrhoisches Ekzem sowie Pruritus-Formen, Psoriasis-Formen, Ichthyose und viralen Infektionen, insbesondere von Herpes-Infektionen.

4. Verwendung von Kombinationen von:

-54-

- a) einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der enzymatischen und/oder nichtenzymatischen Antioxidantien und/oder
- b) einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, und
- c) Kortikosteroiden, zur Prophylaxe und Behandlung der Hautzustände und Erkrankungen gemäß Anspruch 1 oder 2.
- 5. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Antioxydantien und einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, zur Prophylaxe und Behandlung von empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, Akneformen, defizitärer oder hypoaktiver Altershaut und von manifesten atopischen Dermatiden wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches Ekzem und Seborrhoeische Dermatitis und lichtinduzierter Dermatosen wie z.B. Polymorphe Lichtdermatose, Mallorca Akne, Photodermatitis, sowie Prurigo-Formen, Pruritus-Formen, Psoriasis-Formen, Rosacea, Ichthyose und viralen Infektionen wie z. B. Herpes simplex, Herpes zoster oder Herpes labialis.
- 6. Verwendung von Zubereitungen, insbesondere topischen Zubereitungen, mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der enzymatischen und/oder nichtenzymatischen Antioxydantien und einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die

-55-

den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, zur Prophylaxe und Behandlung von empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, Akneformen, defizitärer oder hypoaktiver Altershaut und von manifesten atopischen Dermatiden wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches Ekzem und Seborrhoeische Dermatitis und lichtinduzierter Dermatosen wie z.B. Mallorca Akne, Photodermatitis und insbesondere Polymorphe Lichtdermatose sowie Prurigo-Formen, Pruritus-Formen, Psoriasis-Formen, Rosacea, Ichthyose und viralen Infektionen, insbesondere von Herpes simplex, Herpes zoster oder Herpes labialis.

#### 7. Verwendung von Kombinationen von:

- a) einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der enzymatischen und/oder nichtenzymatischen Antioxidantien und
- b) einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoff-wechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, und
- c) antimikrobiellen Wirkprinzipien, insbesondere antibakterielle und/oder antimykotische und/oder antiviralen Wirkprinzipien,

zur Bekämpfung von Viren und Keimen in und/oder auf der Haut, den Schleimhäuten, in Talg- und Schweißdrüsen sowie im Bereich der Haare, des Haarschaftes und Haarfolikels und zur Prophylaxe und Behandlung der Hautzustände oder Erkrankungen gemäß Anspuch 1 oder 2, insbesondere aber zur

PCT/EP94/02831

WO 95/05852

Prophylaxe und/oder Behandlung von empfindlicher, hyperreaktiver und für Dermatiden prädisponierter Haut, defizitärer Altershaut und Prurigo-Formen sowie insbesondere
von Akneformen und von manifesten atopischen Dermatiden
wie z.B. Atopische Dermatitis, Neurodermitis, Atopisches
Ekzem und Seborrhoische Dermatitis, Seborrhoisches Ekzem
sowie Pruritus-Formen, Psoriasis-Formen, Ichthyose und
viralen Infektionen, insbesondere von Herpes-Infektionen.

-56-

- 8. Verwendung von Kombinationen von:
- a) einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der enzymatischen und/oder nichtenzymatischen Antioxidantien und
- b) einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen aus der Gruppe der Wirkstoffe, die den endogenen Energiestoffwechsel und/oder das endogene enzymatische Antioxydanssystem, insbesondere das der Haut, auf ein normales Niveau regulieren oder ein normales Niveau aufrechterhalten, und
- c) Kortikosteroiden, zur Prophylaxe und Behandlung der Hautzustände und Erkrankungen gemäß Anspruch 1 oder 2.
- 9. Verwendung von Antioxydantien und/oder regulierenden oder normalisierenden Wirkstoffen gemäß Anspruch 1 8 und Zubereitungen damit, dadurch gekennzeichnet, daß die folgenden Kombinationen 1 13 und A F vorliegen, wobei die angegebenen Gewichtsmengen bevorzugt sind:
- 1. Cystin (0.05 15 Gew.%), Biocytin (0,001 -0,8%), Niacinsäure (0,001 -2,5 Gew.%, Thymol (0,005 2, 1 Gew.%).
- 2. Cystin (1,0 10 Gew. % ), D-Biotin (0.01 0.4 Gew.
- %), Glucose-6-phosphat ( 0, 001 10 Gew. %), Vitamin E

- acetat (0,01 15 Gew. %), Oleyl-L-Carnosin (0,05 12 Gew.%), Ölsäure (0,05 0,5Gew.%), Harnstoff (0,01 12 Gew. %), NADPH (0,001 1 Gew. %), Tyrothricin (0,005 1,0 Gew. %), Pyruvat (0,001 1,5 Gew. %).
- 3. Cystamin (0,01 5,0 Gew.%), L-Histidin (0,01 6 Gew.%), ß-Carotin (0,01 3 Gew. %), Ascorbylpalmitat (0,01 8,6 Gew. %), Oleylcystein (0,01 10 Gew. %), Gallenextrakt (0,02 2,2 Gew. %), ZnO (0,01 2,0 Gew. %), Folsäure (0,005 2,7 Gew. %), Rutinsäure (0.05 6,3 Gew.%), Harnsäure (0,02 1,0 Gew. %), Ferulasäure (0,001 3,6 Gew. %), FMN (0,0005 0,25 Gew. %), Wollwachssäuren (0,005 2,5 Gew. %).
- 4. L Anserin (0,01 3,2 Gew. %), Palmitoylthioredoxin (0,002 0,5 Gew. %), Butylhydroxyanisol (0,05 0,9 Gew. %), Heptadecensäure (0,01 0,9 Gew. %), Linoleylcystein (0,01 1,8 Gew.%), Huminsäure (0,01 2,7 Gew. %), ATP (0,004 -0,5 Gew. %), Biotinethylester (0.005 0,9 Gew. %), Kamillenextrakt (0,001-6,7 Gew. %), L-Methionin (0,001 2,5 Gew. %), Oxothiazolidin-4-carboxylat (0,001-0,5 Gew. %).
- 5. Lycopin (0,01 3, 8 Gew. %), L-Carnosin (0,01- 15 Gew. %), Glycin (0,02 1,2 Gew. %), Liponsäure (0,01 1,8 Gew. %), FADH<sub>2</sub> (0,0008 0,5 Gew. %), Palmitinsäure (0,01 2,5 Gew. %), Mg-Ascorbylphosphat (0,002 5,4 Gew. %), Ethylcystein (0,004 4,5 Gew. %), Cholesterylcystin (0,02 2,7 Gew. %), Bilirubin (0,003 1,2 Gew. %), NADH (0,001 1,6 Gew. %), Mannose (0,01 -2,0 Gew. %, L-Histidylmethionin (0,002-1,8 Gew. %), Tee-Extrakt (0,01-6,0 Gew. %), CaCl<sub>2</sub> (0,005-5,2 Gew. %), Biocytin (0,005 0,8 Gew. %).
- 6. Butylhydroxytoluol (0,01 1,0 Gew. %), ZnO (0,02 1,4 Gew. %), Selen-methionin (0,01 0,8 Gew. %), Ferulasäure (0,02 4,2 Gew. %), Butylcystein (0,01 1,9 Gew. %),

WO 95/05852

-58~

PCT/EP94/02831

Palmitoylgluthation (0,01 - 3,6 Gew. %), Ubiquinol (0,003 - 2,8 Gew. %), Vitamin E palmitat (0,02 - 8.6 Gew. %), Vitamin A -oleat (0,02 - 2,0 Gew. %), Konyferylbenzoat (0,05 - 1,5 Gew. %), Liposomen (0,2 - 2,5 Gew. %), GTP (0,001 - 0,9 Gew. %), gamma-Linolensäure aus Pflanzenölen (0,01 - 15 Gew. %), Kaffee - Extrakt (0,01-5,8 Gew. %), Dimethylisosorbit (0,02 - 3,4 Gew. %), CaCl<sub>2</sub> (0,005 - 3,5 Gew. %), MgCl<sub>2</sub> (0,01 - 2,8 Gew. %).

7.Cis- Urocaninsäure (0,005 - 2,0 Gew. %), Thiodipropion-säure (0,03 - 0,5 Gew. %), Phytinsäure (0,01 - 2,7 Gew. %), alpha-Carotin (0,05 - 2,9 Gew.%), Propylthiouracil (0,0005 - 0,06 Gew. %), Thioglucose (0,001 - 0,9 Gew. %), Ascorbylacetat (0,08 - 5,8 Gew. %), Linolsäure (0,05 - 6,4 Gew.%), Lactoferrin (0,002 - 1,0 Gew. %), Dilaurylthiodipropionat (0,2 - 2,0 Gew. %), Ubiquinon (0,001 - 2,1 Gew.%), ZnSO<sub>4</sub> (0,001 - 2,0 Gew. %), Glutathion (GSSG) 0,004 - 4,1 Gew.%, Biliverdin (0,002 - 2,5 Gew. %).

- 8.Oxidierte und/oder reduzierte Thiole (0,001 10 Gew. %) wie z. B.reduziertes Glutathion (GSH), oxidiertes Glutathion (GSSG), Cystein, Cystin, Oxothiazo-lidin-4-carboxylat und deren Ester (z. B. Methyl-, Ethyl-, Butyl-, Propyl-, Amyl-, Sorbitosyl-, Galactosyl-, Mannosyl-, Glucosyl-, Glycosyl-, Acetyl-, Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, Linoleyl-, Cholesterylester) und deren Salze (z.B. Distearyl-thiopropionat, Dioleylcysteinylpropionat).
- 9.Erfindungsgemäß wirksame Peptid- Verbindungen (0,001 14 Gew. %) und deren Verbindungen mit den unter 1 8 genannten Wirkstoffen, insbesondere mit Di und/oder Tripeptid-verbindungen, die die Aminosäuren Histidin, Tryptophan, Tyrosin, Methionin, Glutaminsäure enthalten (z. B. L-Alanylhstidin, L-Glycyl-histidin, L-Histidyl-tryptophan, L-Histidylmethionin, Se-Methionylhstidin) und/oder Polyamine wie z. B. Polyethanolamin, Spermin, Spermidin sowie Kombinationen der vorstehend genannten

WO 95/05852

-59-

PCT/EP94/02831

Stoffe jeweils mit den erfindungsgemäß genannten Wirksystemen 1 - 8.

- 10. Erfindungsgemäß wirksame Fettsäuren und Lipidverbindungen (0,0005 12 Gew. %) und/oder deren Verbindungen mit den unter 1 9 genannten Wirkstoffen (z. B. Lauryl-, Oleyl-, Linoleyl-, Palmitoyl-, Stearyl- und Cholesteryl-, Furan -Verbindungen) und Kombinationen der vorstehend genannten Stoffe jeweils mit den genannten Wirksystemen 1 9.
- 11. Erfindungsgemäß wirksame Nukleinsäureverbindungen und Nukleotidverbindungen (0,0001 7 Gew. %) und deren Verbindungen mit den unter 1 10 genannten Wirkstoffen (z. B. Propylthiouracil, Ethylthioadenosin, Isopropylguanosylcystein) und Kombinationen der vorstehend genannten Stoffe jeweils mit erfindungsgemäß genannten Wirksystemen 1 11.
- 12. Erfindungsgemäß wirksame enzymatische Antioxidanssysteme (0,0001 - 5 Gew. %) wie z. B. die Enzyme Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Glutathionreductase, Glutathion-S-Transferase, Oxidoreductasen (z. B. Glucose-6-phosphat - dehydrogenase, Succinatdehydrogenase, Malatdehydrogenase, insbesondere die NAD -, NADP - und FAD+- Reduktasen sowie Carboxylasen (z. B. Biotincarboxylase, Acetyl-CoA Carboxylase), Cytochrom P 450-Reductase, Cytochrom P450 - Monooxigenasen, Monoaminoxidase und insbesondere die erfindungsgemäß wirksamen Coenzymen (0,0001 - 5 Gew. %) und deren Vorstufen (z. B. Provitamine, Vitamine) zu den genannten Enzyme wie z. B. Biocytin, D-Biotin und dessen Derivate (z. B. Biotinethyl, -methyl, butyl-, -propionyl, -isopropionylester, Biocytin), Glucose und Glucose-Derivate (z.B. Glucose-6-phosphat, Glucose-1,6-phosphat, Glucosylcystein, Glucosylcystin, Glycosylcysteine, Glycosylcystine, Glucosylgluthation, Glucosyl-cystamin,

-60-

Glycosylcystamin), Pyruvat, Coenzym A und dessen Derivate, Niacinsäure, NADH, NADPH, Adenin, Adenosin, AMP, cAMP, ADP, ATP, Guanin, Guanosin, GMP, cGMP, GDP, GTP und FAD<sup>+</sup>, FADH<sub>2</sub>, FMN, Folsäure, Dihydrofolat, Riboflavine, Panthotensäure, Panthenol, Thiaminpyrophosphat, Thiamin, 6 - Phosphoglucurono -delta- lacton, 6 - Phosphogluconsäure, Fructose- 6-phosphat, Glycerinaldehyd - 3- phosphat, Ribulose - 5 - phosphat, Pyridoxamin, Pyridoxalphosphat, Biopterine (z. B. Aminopterin, Tetrahydropterin), Coenzym Q und dessen Derivate (z. B. Ubiquinol), Vitamin D und deren Derivate(z. B. Vitamin D<sub>3</sub>) und die geeignete Derivate (Salze, Zucker, Ester, Alkohole, Ether, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) der genannten Wirkstoffe.

- 13. Antimikrobielle Wirksysteme gemäß der Erfindung wie z.B.
  - a) antibakterizide und antibakteristatische Wirkstoffe in ihren wirksamen Konzentrationen wie z. B. Gentianaviolett, Amonium - Tumenol, Tyrotricin/Cetylpyridiniumchlorid, Dequaliniumchlorid, Aluminiumchlorid, Chlorhexidingluconat, Chinolinol, Thymol, Policresulen, Wollwachssäuren und deren Derivate, Lanthabiotika (z. B. Nisin), Triclosan, Minocyclin, Doxycyclin, Tetracyclin, omega und/oder alpha-Hydroxycarbonsäuren, z.B. Fruchtsäuren und insbesondere omega und/oder alpha-Hydroxyfettsäuren (z. B.C. - bis  $C_{16}$  -kettige Hydroxyfettsäuren) sowie gamma-Linolensäure, Linolsäure und deren Ester mit Alkoholen (z. B.Monoglycerin-, Diglycerin-, Triglycerinester, Ethyl-, Methyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butylester), Hamamelis - Extrakt, Salicylsäure und deren Derivate, Sulfonamide, sowie
  - b) sowie Antimykotika in ihren wirksamen Konzentrationen wie z. B. Imidazol-derivate (z. B. Clotrimazol, Econazol, Oxiconazol, Miconazol, Ketoconazol,

Isoconazol), Griseofulvin, Terbinafin, Nystatin, Terbinafin, Amphotericin und/oder Undecylensäure.

Kombination A: Carnosin 3,0 Gew. %, L-Histidin 0,8 Gew. %, trans - Urocanin-säure 2,0 Gew. %, &-Carotin 0,5 Gew. %, Cystin 0,2 Gew. %, Mg-Ascor-bylpalmitat 2,0 Gew. %, Vitamin E - acetat 3,5 Gew. %, Wollwachssäuren 0,2 Gew. %, Glucosylcystamin 0.04 Gew. %, Ölsäure 0,3 Gew. %, Heptadecensäure 0,02 Gew. %, GTP 0,05 Gew. %, FADH<sub>2</sub> 0,02 Gew. %, Glucose-6 - phosphat 0,06 Gew. %, NADPH 0,05 Gew. %, GSSG 0,5 Gew. %, Ubiquinol 0,1 Gew. %, CAMP 0,1 Gew. %, ATP 0,05 Gew. %.

Kombination B: Carnosin 2,0 Gew. %, L - Histidin 0.5 Gew. %, L - Tryptophan, 0,4 Gew. %, Rutinsäure 0,8 Gew. %, Ölsäure 0,3 Gew. %, Ethylcystein 0,5 Gew. %, Glutathion (GSH) 0,1 Gew. %, Vitamin E -acetat 3,0 Gew. %, Vitamin A -dipalmitat 1,4 Gew. %, Cucumberaceenextrakt 0,8 Gew. %.

Kombination C: Oleylcarnosin 2,8 Gew.%, Cholesterylcystin 0,4 Gew. %, Oleylcystein 0,2 Gew %, ß-Carotin 0,8 Gew. %, Zitronensäure 1,4 Gew.%, Glutamylcystein 0,05 Gew.%, Glutaminsäure 0,5 Gew. %, Glutathion (GSH) 0,05 Gew. %, Vitamin E palmitat 4,5 Gew. %, Liponsäure 0,5 Gew. %, L-Carnosin 1,8 Gew. %, L- Arginyltryptophan 0,3 Gew. %,

Kombination D: Glycosylrutin 1,0 Gew. %, D,L-Carnosin 2,7 Gew.-%, Cystin 1,1 Gew.-%, L-Histidin 0,5 Gew-%, L-Tyrosin 0, 2 Gew. %, L-Tryptophan 0,6 Gew. %, Methionin 0,9 Gew. %, Vitamin E -acetat 2,0 Gew. %, Folsaure 0,5 Gew. %, Mannose 0,5 Gew. %, Äpfelsaure 2,0 Gew. %, Glycin 0,2 Gew. %, Ölsaure 0,3 Gew. %, Harnsaure 0,05 Gew. %, Glutathion(GSH) 0,08 Gew. %, NADPH 0,02 Gew-.%, Mg-Ascorbylpalmitat 3,5 Gew.-%, Pyruvat 0,07 Gew. %.

Kombination E: Mannosylrutin 1,8 Gew. %, L-Alanylhistidin 0,08 Gew. %, Methionin 1,6 Gew. %, Glutathion (GSH) 0,4

-62-

Gew. %, L-Serin 0,9 Gew. %, D-Biotin 0,2 Gew. %, Zitronensäure 0,5 Gew. %, Milchsäure 0,1 Gew. %, Apfelsäure 0,3 Gew. %, Kaffesäure 0.2 Gew. %, Glutaminsäure 0,5 Gew. %, Panthotensäure 0,3 Gew. %, Vitamin E -nicotinat 0,5 Gew. %, Salicylsäure 0,8 Gew. %, Hamamelis-Extrakt 0,3 Gew. %, Gerbsäure 1,1 Gew. %, Thiamin 0.3 Gew. %, Ölsäure 0,3 Gew. %.

Kombination F: Selenmethionin 0,05 Gew. %, L-Arginin 1,2 Gew. %, L-Lysin 1,0 Gew. %, Tetrahydrofolat 0,05 Gew. %, Biocytin 0,15 Gew. %, L-Methionin 1,1 Gew. %, Adenin 0,2 Gew. %, Guanin 0,1 Gew. %, Flavinmononukleotid (FMN) 0,1 Gew. %, Niacinsäure 0,3 Gew %, Zitronensäure 1,0 Gew. %, Glucose-6-phosphat 0,1 Gew. %, Glycerinaldehyd-3-phosphat Gew. %, Ferulasäure 1,4 Gew. %, Vitamin A -palmitat 0,4 Gew. %, Vitamin E -nicotinat 0,3 Gew. %, L-Anserin 0,3 Gew. %, Serinphosphat 0,02 Gew. %.

- 10. Zubereitungen, insbesondere topische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination von Antioxydantien und regulierenden oder normalisierenden Wirkstoffen gemäß Anspruch 1 enthalten.
- 11. Verwendung von topischen Zubereitungen gemäß Anspruch 10 zur Prophylaxe und Behandlung der Hautzustände und Hautkrankheiten gemäß Anspruch 1 oder 2.
- 12. Die Kombination von Antioxydantien und normalisierenden oder regulierenden Wirkstoffen gemäß Anspruch 1.
- 13. Die Kombination von Antioxydantien und/oder den endogenen Energiestoffwechsel regulierenden Wirkstoffen gemäß Anspruch 1- 4 mit additiv bzw. synergistisch wirksamen antimikrobiellen, antibakteriellen und/oder antimykotischen Einzelwirkstoffen und Wirksystemen

-63-

- 14. Die Kombination von Antioxydantien und/oder den endogenen Energiestoffwechsel regulierenden oder normalisierenden Wirkstoffen und antimikrobiell wirksamen Wirkstoffen gemäß Anspruch 13 zur Prophylaxe und Behandlung insbesondere von Atopischem Ekzem, Neurodermitis, Seborrhoischem Ekzem, Psoriasis.
- 15. Die Kombination von Antioxydantien und/oder den endogenen Energiestoffwechsel regulierenden oder normalisierenden Wirkstoffen gemäß Anspruch 13 mit antiviral wirksamen Wirkprinzipien, insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Herpesinfektionen.

International application No. PCT/EP 94/02831

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  IPC 6 A61K45/06				
	According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
	S SEARCHED documentation searched (classification system followed by classific	cation symbols)		
IPC 6	A61K			
Documenta	ation searched other than minimum documentation to the extent the	st such documents are included in the fields a	learched	
Electronic o	data base consulted during the international search (name of data b	use and, where practical, search terms used)		
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.	
X,P	WO,A,94 14412 (BEIERSDORF AG) 7 see claims	July 1994	1-15	
X	HELLWIG; OTTO 'Arzneimittel' 1992, WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, STUTTGART see the whole document		1-15	
	·			
<u> </u>	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed i	n annex.	
*A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  *B" earlier document but published on or after the international filing date  *C" document which may throw doubts on priority date of another citation or other special reason (as specified)  *O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  *P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  *C" document or other special reason (as apecified)  *O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  *C" document published after the international filing date but later than the priority date claimed  *T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention cannot be considered to invention cannot be considered to involve an invention cannot be considered to i		th the application but cory underlying the claimed invention be considered to cument is taken alone claimed invention ventive step when the are other such docu- is to a person skilled		
_	actual completion of the international search  December 1994	Date of mailing of the international sea		
Name and m	nailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Td. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer  LEHERTE, C		

· 1

International application No. PCT/EP 94/02831

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	rnational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see	annex
2.	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)
This Inter	mational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1. 🔲 j	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. 🔲 (	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
i. 🔲 t	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is estricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos
Remark o	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No. PCT/EP 94/02831

Annex Box I.1

<u>Remark:</u> Although Claims 1-9, 11 are directed to a method for treatment of (diagnostic method practised on) the human or animal body (EPU Article 52(4)), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 1992)

Information on patent family members

International application No. PCT/EP 94/02831

Patent document ited in search report	Publication date	Patent memi	family ber(s)	Publication date
O-A-9414412	07-07-94	DE-A-	4242876	23-06-94
	,			
·				
		•		
			•	
				•
		•		

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Akterzeichen PCT/EP 94/02831

A. KLASS IPK 6	SIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K45/06		
Nach der L	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen i	Klassifikation und der IPK	
B. RECHI	ERCHIERTE GEBIETE		
Recherchie IPK 6	rter Mindestprüßtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssym A61K	ibole )	
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüßtoff gehörende Veröffentlichungen,	soweit diese unter die recherchierten Gehiet	e fallen
Während d	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (	Name der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Anga	be der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO,A,94 14412 (BEIERSDORF AG) 7. siehe Ansprüche	Juli 1994	1-15
X	HELLWIG ; OTTO 'Arzneimittel' 1992 , WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH , STUTTG	ART	1-15
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu	X Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besondere  *A' Veröffe aber ni  *E' älteres Anmei  *L' Veröffe scheine andere soll od ausgefi  *O' Veröffe cine Be	milichung, die sich auf eine mindliche Offenbarung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Mainahmen bezieht	"T Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdahun veröffentlicht Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu Erfindung zugrundeliegenden Prinzips (Theorie angregeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeu kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung von besonderer Bedeu erfinderischer Tängkeit beruhend betrat "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeu kann nicht als auf erfinderischer Tängk werden, wenn die Veröffentlichung mit Veröffentlichungen dieser Kategone in diese Verbindung für einer Fachmann "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselber	t worden ist und mit der  r zum Verständnis des der  oder der ihr zugrundeliegenden  nung; die beanspruchte Erfindung  chung nicht als neu oder auf  chiet werden  tung; die beanspruchte Erfindung  eit beruhend betrachtet  einer oder mehreren anderen  Verbindung gebracht wird und  naheliegend ist
	anspruenten Prioritatstatum verolientient worden ist	Absendedatum des internationalen Rec	
	. Dezember 1994	2 0. 12. 94	nor security i securi
Name und F	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  LEHERTE, C	

1

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/ 02831

Feld I	Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)
Gemäß .	Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt
1. X	Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Siehe Anhang
2.	Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. 🗌	Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II	Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die intern	nationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
1. 🔲	Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser nternationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
4	Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
-	Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser nternationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden ind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
Ç	Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- henbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er- aßt:
B <del>emer</del> kun	Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

#### WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

ANHANG Feld I.1

Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1-9,11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers (Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird,) beziehen (Artikel 52(4) EPU), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/zusammensetzung.

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 94/02831

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument WO-A-9414412	Datum der Veröffentlichung 07-07-94	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
		DE-A-	4242876	23-06-94
			•	
				٠
				•
	•			
				,

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

# **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
OTHER:

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.